

1007

J187
1023

Meiner lieben Braut zur
guten Erinnerung an den feierlichen
Tag unserer Verlobung

E. 30. 11. 96

113,738

Ueber

J. Verf.

**die Auswanderung farbloser Blutkörperchen
unter dem Einfluss pharmakologischer
Agentien.**

Von

M. Wilentschik.

Jurjew (Dorpat).

Druck von C. Mattiesen.

1894.

Diss. Inf. 113 728 2/1

Ueber
**die Auswanderung farbloser Blutkörperchen
unter dem Einfluss pharmakologischer
Agentien.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät
der Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

M. Wilentschik.



Ordentliche Opponenten:

Prosecutor Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. R. Koberl.



Jurjew (Dorpat).

Druck von C. Mattiesen.

1894.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго фа-
культета Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 13-го декабря 1894 г.

№ 857

Декан

и 27487957

ARTU ÜLIKOOLI

RAAMATUKOGU

акультети Импе-

т.: С. Васильевъ.

Meinen guten Eltern.

Beim Scheiden von der alma mater ist es mir eine angenehme Pflicht, allen meinen hochverehrten academischen Lehrern an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen.

Ganz besonders bitte ich Herrn Prof. Dr. R. K o b e r t, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstand, für das liebenswürdige und freundliche Entgegenkommen meinen aufrichtigsten Dank entgegen nehmen zu wollen.

11

12

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben sehr wesentlich dazu beigetragen, in das nach mancherlei Richtung noch räthselhafte Forschungsgebiet der Entzündungslehre Licht und Klarheit zu bringen. Insbesondere haben diese Untersuchungen dahin gezielt den von den Entzündungsvorgängen untrennbaren, so merkwürdigen Lebensäusserungen der farblosen Blutzellen nachzugehen und haben in dieser Beziehung zu dem wichtigen Ergebniss geführt, dass es eine Reihe chemischer Stoffe giebt, welche die Eigenschaft besitzen die weissen Blutkörperchen anzulocken, auf sie eine Attractionswirkung, die Pfeffer¹⁾ mit dem Namen „Chemotaxis“ belegt hat, auszuüben und hiedurch dieselben zum Austritt aus dem Gefässrohr in die Gewebe zu bestimmen.

War dieser Satz für die theoretische Erkenntniss von fundamentaler Wichtigkeit, so bot ein nicht weniger actuelles, zum grossen Theil praktisches Interesse die Frage dar, ob nicht auch solche chemische Mittel erfindlich wären, welche die Fähigkeit hätten, die Leukocyten des Blutes in gerade umgekehrtem Sinne zu beeinflussen, welche demnach Function und Bewegungsvorgänge der farblosen Blutkörperchen aufzuheben vermögen? Kein geringes Aufsehen erregte es daher in der wissenschaftlichen und praktisch-ärztlichen Welt, als es Binz²⁾ im Jahre 1867 gelungen war, im Chinin ein Mittel von den letztgenannten Eigenschaften ausfindig zu machen. Denn wenn die Binz'sche Entdeckung für die wissenschaftliche Pharmakologie und Medicin schon interessant und be-

1) W. Pfeffer, Locomotorische Richtungsbewegungen durch chem. Reize. Bericht. d. deutsch. Bot. Ges. Jg. 1883. — Derselbe, Ueber chemotactische Bewegungen der Bakterien, Flagellaten und Volvocineen, Untersuch. aus dem Bot. Institut. in Tübingen. Bd. 2, 1888, p. 582. — Derselbe, Ueber Anlockung von Bakterien und andern Organismen durch chem. Reize. Humboldt, Jahrg. 7, 1888, Nr. 6.

2) Ueber die Einwirkung des Chinins auf die Protoplasmaabewegungen. Archiv f. mikroskop. Anat. Bd. 2, 1867.

merkenswerth genug war, bedeutete sie für die praktische Medicin, die Therapie, einen ausserordentlich weitgehenden Fortschritt, indem es auf der Hand lag, dass vermöge jener Eigenschaften des Chinins die mit Emigration weisser Blutzellen einhergehenden entzündlichen Erkrankungen des menschlichen Körpers in rationeller Weise dem ärztlichen therapeutischen Handeln nunmehr zugänglich gemacht waren. Das Verlangen, noch mehr solche Stoffe zu finden, regte zu weiteren Untersuchungen nach dieser Richtung mächtig an, und die Folgezeit förderte in chemischen Körpern, wie Eucalyptol, Phenol, Salicylsäure, Jodoform, Chloroform, Paraldehyd etc. eine weitere Serie von Mitteln mit leukocytenlähmenden Eigenschaften zu Tage. Auf die eben namhaft gemachten Mittel werden wir Gelegenheit nehmen, im Verlaufe der vorliegenden Untersuchungen zurückzukommen. Dieselben sind auf Veranlassung und unter der bewährten Leitung des Herrn Prof. R. Kobert im Dorpater pharmakologischen Institute ausgeführt worden, nachdem bereits vor einigen Jahren durch Schumacher¹⁾ die Frage der Auswanderung der Leukocyten an der genannten wissenschaftlichen Anstalt zum Gegenstand einer Inaugural-Dissertation erwählt worden war.

Ich beabsichtige zunächst die Literatur der die Emigration der Leukocyten beeinflussenden pharmakologischen Agentien zu besprechen und durch Aufnahme neuhinzutretener Untersuchungen die vorhandenen Zusammenstellungen zu ergänzen und will alsdann zu einer Auführung meiner eigenen, darauf bezüglichen Versuche, die ich mit einigen Schwermetallen (Eisen, Blei, Kupfer, Quecksilber), einigen Antipyreticis (Natriumsalicylat, Antipyrin, Tolypyrin), einigen Alkaloiden (Atropin, Strychnin, Berberin) und Blutserum angestellt habe, übergehen. Am Schlusse der Arbeit bringe ich dann ein Resumé der Ergebnisse, zu welchen ich durch jene Versuche gelangt bin.

1) Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen. Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat. Bd. 10, 1894.

A. Literarische Uebersicht.

Die pharmakologischen Agentien in ihrer Beziehung auf die Lebensthätigkeit und die Emigration der weissen Blutkörperchen.

Während die Lehre von der Entzündung im Sinne Cohnheims¹⁾ wohl allgemein angenommen worden ist, hat über den Modus des Durchtretens der farblosen Blutkörperchen durch die Gefässwand eine völlige Einigung der Ansichten bisher nicht erzielt werden können. Die Meinungen der Autoren gehen noch heute in folgenden Fragen auseinander: „Geschieht das Durchtreten farbloser Blutzellen durch die Gefässwand ausschliesslich auf Grundlage eigener Activität, d. h. vermöge amöboider Bewegungsvorgänge, oder erfolgt dasselbe unter Zuhilfenahme physikalischer Kräfte, durch intravasalen Druck verursachter Plasmaströmungen?“

„Welcher Art ist die anatomische und physiologische Einrichtung der Gefässwand, resp. welche sind die in der Gefässwand durch den Entzündungsvorgang erzeugten Veränderungen, die ein Durchtreten von Blutzellen ermöglichen?“

Schon bald nach der ersten Cohnheim'schen Publication wurden die eben namhaft gemachten Fragen in Angriff genommen. Man ging dabei zunächst von dem Gedanken aus, dass diesen letzteren wesentlich näher getreten würde, falls sich pharmakologische Mittel ausfindig machen liessen, welche entweder die vitalen Functionen der farblosen Blutzellen zu schwächen oder aber die Eigenschaft besitzen, die entzündlich alterirte Gefässwand zur Norm zurückzuführen resp. derart zu beeinflussen, dass eine Beschränkung oder gar

1) Cohnheim, Ueber Entzündung und Eiterung, Virchow's Archiv. Bd. 40, 1867, p. 1. — Derselbe, Ueber Entzündung. II. Mittheilung, Virchow's Archiv. Bd. 45, 1869, p. 333.

eine vollständige Aufhebung der Emigration die nächste Folge wäre. Die Stoffe nun, welche bis heute in dieser Beziehung zur Untersuchung gelangt sind, sollen im Folgenden vorgeführt und einer Besprechung unterzogen werden.

1. Chinin. Nachdem Binz¹⁾ dargethan hatte, dass die Protoplasmabewegungen der Iofusorien, Amöben und weissen Blutkörperchen nach Zusatz einer geringen Menge salzsauren Chinins sofort aufhören, zeigte sein Schüler Scharrenbroich²⁾, dass die Emigration am blossgelegten Froschmesenterium sowohl durch subcutane Chininjectionen (in maximaler Dosis von 1:3620 des Körpergewichtes) wie durch locale Application einer Chininlösung (1 Chinin mur. 500 Serum) sistirt, oder wenigstens gehemmt wird, indem die weissen Blutkörperchen stark dunkel granulirt und rund werdend ihr Vermögen Form und Ort zu verändern einbüßen und an Zahl im circulirenden Blut sich vermindern. Nebenbei beobachtete er Verlangsamung der Circulation, welcher er aber, wie er ausdrücklich betont, keine Schuld an dem Aufhören oder der Abschwächung des Durchtrittes zuschreibt. Seine Befunde und Ansichten sind später von Binz³⁾ vollauf bestätigt worden.

Die Scharrenbroich-Binz'schen Beobachtungen wurden bald von verschiedenen Seiten durch Nachuntersuchungen auf ihre Richtigkeit geprüft, und von den Meisten als zutreffend anerkannt, von Einzelnen aber bestritten.

Martin⁴⁾ konnte bei seinen am Gekröse des Frosches ausgeführten Chininversuchen eine Beschränkung der Auswanderung beobachten, und zwar sowohl bei Einspritzungen des Chinins unter die Haut als auch bei örtlicher Anwendung des Chinins. Ausserdem aber übt nach Martin's Versuchen das Chinin einen hemmenden Einfluss auf das Zustandekommen der entzündlichen Gefässerweiterung aus. Durch Zählversuche an mit Chinin behandelten Hunden constatirte auch er eine bedeutende Abnahme der Zahl der weissen Körperchen.

Die emigrationshemmende Wirkung des Chinins ist demnach durch die Martin'schen Untersuchungen in vollem Masse bestätigt worden.

Auch Kerner⁵⁾ überzeugte sich, dass Chinin mur. (1:4000 Blut) die Leukocyten ihrer Bewegungsfähigkeit beraubt und bei subcutaner Injection die Auswanderung aufhält, bemerkt

1) l. c.

2) Ueber das Chinin als Antiphlogisticum. Dissertation. Bonn 1867.

3) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.

4) Chinin als Antiphlogisticum. Dissertation. Giessen 1868.

5) Pflüger's Archiv. Bd. 3, 1870, p. 93; Bd. 5, 1872, p. 27 u. Bd. 7, 1873, p. 122.

aber, dass Einspritzungen kleiner Chinindosen eher eine Aufbesserung, als eine Verschlechterung der Circulation im entzündeten Froschmesenterium zur Folge habe; bei localer Application des Chinins trat ebenfalls eine deutliche Verminderung der Emigration auf, jedoch war es nicht zu verkennen, dass das Mittel auf die Aussenflächen der Gefässwände einwirkte und so den Durchtritt der Zellen verhinderte.

Kerner bestätigt demnach noch die Angabe Martins, dass Chinin auch den Gefässen gegenüber nicht gleichgültig ist.

Zahn¹⁾ stellt ein dauerndes Sistiren der Auswanderung durch locale Anwendung des Chinins in Abrede, sie gehe vielmehr in diesem Falle nur etwas langsamer vor sich; bei Application des Mittels unter die Haut des Thieres aber konnte auch er eine zweifellose Behinderung des Emigrationsprocesses sehen und erklärt dieselbe einerseits durch den Wegfall der Beweglichkeit der weissen Blutkörperchen, andererseits aber durch die Verlangsamung des Blutstromes. Grosse Chinindosen (0,025) führen complete Stillstand der Circulation herbei.

Auch N. Jerusalemsky²⁾ findet nach subcutaner Injection von Chinin ein beträchtliches Sinken der Zahl der Leukocyten im Blute und eine Behinderung resp. Beschränkung der Auswanderung.

Nach Baxter E Buchanan³⁾ sollen auch die Chinaalkaloide, wie Chinidin, Cinchonidin und Cinchonin, bei etwa gleicher Concentration wie Chinin (1:1500), die Wanderbewegungen der Leukocyten des Eidechsenblutes aufheben.

An diese mit den Binz-Scharrenbroich'schen Befunden im ganzen und grossen übereinstimmenden Beobachtungen schliesst sich nun eine Reihe weiterer Arbeiten an, deren Ergebnisse von jenen sehr wesentlich abweichen.

Schwalbe⁴⁾ bestreitet, dass man durch subcutane Chininjectionen einen Einfluss auf die im Blute kreisenden Zellen erzielen könne: In Blutproben, welche den Haut- oder Milzvenen mit Chinindosen von 1:1500—500 gr. Körpergewicht vergifteter Katzen entnommen waren, zeigten sich die Leukocyten ganz normal, nur bei directem Contact mit Chininlösungen wurden die Zellen dunkler granulirt und verloren ihr Contractilitätsvermögen.

1) Ueber Entzündung und Eiterung. Arbeiten aus d. Berner patholog. Inst. 1871 u. 1872. (Würzburg 1873); herausgegeben von Klebs.

2) Ueber d. physiolog. Wirkung des Chinins. Berlin 1875.

3) Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1873, I, p. 395.

4) Ueber die entzündungswidrige Wirkung des Chinins. Deutsche Klinik 1868, Nr. 36.

Diesen Unterschied in der Wirkungsweise des Chinins auf die weissen Blutkörperchen macht auch Geltowsky¹⁾ geltend und weist ausserdem noch auf Differenzen in der Wirkungsweise des Chinins bei verschiedenen Thierklassen hin.

In grösstem Widerspruch zu Binz stehen aber die Befunde von Köhler²⁾. Köhler spricht dem Chinin jeglichen Einfluss auf die vitalen Functionen der Leukocyten ab, und behauptet, dass die Auswanderung sogar am Mesenterium solcher Frösche, die bis zur völligen Reactionslosigkeit mit Chinin vergiftet waren, so lange sich natürlich keine wesentlichen Circulationsstörungen im Verlaufe des Versuches entwickeln, eben so gut und eben so rasch von Statten geht, wie am entzündeten Mesenterium nicht chinisirter (normaler) Frösche. Köhler zieht daher aus seinen Versuchen die Consequenz, dass nicht das Chinin an sich, sondern die durch dieses Alkaloid hervorgerufenen Circulationsstörungen an der Sistirung des Auswanderungsprocesses am freigelegten Mesenterium die Schuld trägt. Auch eine Abnahme der Leukocytenzahl im Blute negirt Köhler.

Eine mächtige Stütze fanden die Binz'schen Behauptungen in der zu gleicher Zeit mit der Köhler'schen Publication erschienenen, unter Thoma's Leitung sehr sorgfältig abgefassten Arbeit von Appert³⁾.

Aus den Versuchen dieses Autors geht mit Gewissheit hervor, dass das Chinin sowohl bei localer Application als auch bei Subcutaninjectionen das Contractilitätsvermögen der Leukocyten in hohem Masse schädigt und dadurch den Emigrationsprocess wesentlich beeinflusst.

Von den übrigen Autoren, die sich mit der Chininfrage beschäftigt haben, stimmen Schtschepotjew⁴⁾, Hobart A. Hare⁵⁾ und Th. Engelmann⁶⁾ darin überein, dass das Alkaloid die amöboiden Form- und Ortsveränderungen der Leukocyten gänzlich oder nur wenig beeinträchtigt, und führen

1) On the action of quinine on the colourless blood-corpuscles. Practitioner 1872. Ref.: Centralblatt f. d. med. Wissenschaften, red. v. Rosenthal u. Senator, 1872 Nr. 41; Virchow-Hirsch Jahresbericht, Bd. 1, 1872, p. 383.

2) Ueber die Verhinderung der Auswanderung der weissen Blutkörper durch Chinin, Zeitschrift f. d. gesammten Naturwissenschaften, red. von C. G. Giebel [III Folge], 1877, Bd. 1; deutsche Zeitschrift für prakt. Medicin 1877, 5. Februar; Virchow-Hirsch Jahresbericht 1. 1876 p. 438.

3) Der Einfluss des Chinins auf die Auswanderung der weissen Blutkörper bei der Entzündung, Virchow's Archiv, Bd. 71, 1877, p. 364; Virchow-Hirsch Jahresbericht 1, 1877, p. 431.

4) Pflügers Archiv Bd. 19, 1879, p. 54.

5) The action of the sulfate of quinia on the blood. Philadelph. med. Times XV, 1884, p. 43 (18. Octob.).

6) Physiologie der Protoplasmabewegungen. Hermann's Handbuch d. Physiologie Th. 1. 1879, p. 364.

die Emigrationsbehinderung auf Kreislaufstörungen und Schwächung der Herzkraft zurück.

Engelmann hat jedoch später seine hierauf bezüglichen Ansichten geändert, wie aus seinem an Rinz gerichteten Brief*) vom Jahre 1880 zu erschen ist.

Dogiel¹⁾ erzielte eine Veränderung der Leukocyten erst auf Zusatz einer gesättigten Chinin. sulfur.-Lösung; die so behandelten Leukocyten sind rund, stark granuliert und enthalten in ihrem Innern vacuolenartige Gebilde.

Pekelharing²⁾ war es auffallend, dass einige Autoren nicht allein die Verminderung, bez. Sistirung der Emigration durch Chinin erwähnen, sondern auch eine Aufbesserung der Circulation, wie in den Versuchen Scharrenbroich's 21 und 22 (l. c. p. ³⁹/₄₃) zu finden ist. Er richtete daher seine ganze Aufmerksamkeit auf die Beeinflussung der Gefässe durch Chinin und wählte zu seinen Versuchen die locale Anwendung des Mittels, um dadurch die schädliche Wirkung des letzteren auf das Herz eliminiren zu können. Er unterwarf das Froschmesenterium der permanenten Irrigation von schwachen Chininlösungen (0,05%-ige Chin. mur. in 0,5%-iger NaCl-Lösung) und fand neben der bekannten lähmenden Wirkung des Alkaloids auf die farblosen Zellen im Allgemeinen den Blutstrom beschleunigt, daneben eine absolute oder wenigstens eine im Verhältniss zu dem wachsenden Lumen der Arterien fortschreitende Verengerung der Venen, also den entzündlichen ganz entgegengesetzte Circulationsveränderungen. „Diese Circulationsveränderungen“, resümiert Pekelharing, können nicht anders, als durch locale Wirkung des Chinins auf die Gefässwände erklärt werden“, und zwar wird die die Endothelzellen vereinigende Kittsubstanz fester gemacht, die Gefässwand weniger permeabel, so dass jetzt die Filtration von Flüssigkeit sowohl, als der Durchtritt von Formbestandtheilen des Blutes, als reiner Filtrationsprocess, erschwert wird.

Pekelharing hat somit einen ganz neuen Gesichtspunct für die Erklärung der Emigrationsbeschränkung durch Chinin aufgestellt und dadurch gleichzeitig zur Bestätigung der Hering³⁾-Cohnheim'schen⁴⁾ Ansicht beigetragen.

*) Der Brief findet sich wörtlich wiedergegeben bei Schumacher (l. c.)

1) Zur Physiologie d. Lymphkörperchen. Dubois Reymond's Arch. 1884, p. 373.

2) Ueber die Diapedese der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung. Virchow's Arch. Bd. 104, 1886, p. 242.

3) Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 56, Abth. II., 1867 und Bd. 57, Abth. II., 1868.

4) L. Cohnheim, Neuere Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873. — Derselbe, Vorlesungen über allgemeine Pathologie (Berlin 1877), p. 238 und II. Aufl. 1882, p. 280.

Die Arbeit Pökelharing's veranlasste Disselhorst das Verhalten der Blutgefäße bei directer Irrigation von Protoplasmagiften zu prüfen.

Disselhorst¹⁾ constatirt, dass durch Chininirrigation in der von Pökelharing gebrauchten Concentration die Auswanderung am Mesenterium (von *Rana esculenta*) eine ganze Zeit lang hintangehalten wird, obgleich die farblosen Zellen in den Gefäßen weder in ihrer Structur, noch in ihrem sonstigen Verhalten irgend welche Abweichungen aufweisen, und sogar die emigrirten Zellen lassen oft noch 4 Stunden nach Beendigung der Versuche amöboide Bewegungen erkennen.

Die Emigrationsbeschränkung führt Disselhorst auf eine durch dieses Medicament bewirkte Veränderung der Gefäßinnenwand zurück derart, dass ein Anhaften der intact gebliebenen Blutzellen und eine Auswanderung nicht stattfinden kann.

Eberth²⁾, unter dessen Leitung Disselhorst seine Arbeit abfasste, untersuchte das Blut der Mesenterialgefäße eines Frosches, der 41 Stunden lang der Chininberieselung ausgesetzt war, und fand, dass die Leukocyten die ausgiebigsten amöboiden Bewegungen ausführten.

Leber³⁾ erblickt im Chinin einen chemotactischen Stoff, der in diluirter Lösung die Leukocyten anlockt, in concentrirter aber lähmt und tödtet.

Wir erschen aus dieser Darstellung, dass die zahlreichen zur Lösung der von Binz und Scharrenbroich angeregten Frage der Chininwirkung von verschiedenen Autoren angestellten Versuche zu einheitlichen Ergebnissen nicht haben gelangen können. Es war daher mehr als berechtigt, als Prof. Kobert es für nothwendig erachtete, seinen Schüler Schumacher mit einer erneuten Prüfung der Chininfrage zu beauftragen.

Mit in seine Untersuchungen hat Schumacher (l. c.) zugleich eine Reihe dem Chinin nahestehender Körper, wie Chinolin, Conchinin, schwefelsaures Thallin und Kairin hineingezogen.

Auf Grund von 25 angestellten und sorgfältig 8—14 Stunden lang beobachteten Chininversuche kommt Autor zu dem Schluss, dass man wohl im Stande sei „durch subcutane Injectionen von Chin. mur. an Kaltblütern in manchen Fällen die vitalen Eigenschaften der Leukocyten des strömenden Blutes völlig

1) Studien über Emigration. Dissertation Halle 1887; Fortschritte p. Med. 1887, Nr. 10 p. 289; Virchow's Archiv Bd. 113, 1888.

2) Cit. nach Disselhorst.

3) Th. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung u. die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten, Leipzig 1891.

aufzuheben und aus diesem Grunde die Auswanderung am „entzündeten“ Mesenterium fast quantitativ zu verhindern, ohne dass dafür Circulationsstörungen verantwortlich gemacht werden können.“ Damit, dass in Folge der eintretenden Leukocytenlähmung auf Chinineinfluss die Emigration sistirt, will Autor zugleich den Beweis geliefert haben, dass die amöboiden Form- und Ortsveränderungen der weissen Blutzellen eine fraglos wesentliche Componente bei dem Auswanderungsprocess darstellen. Unter Chinineinfluss erleiden die Leukocyten theils keine Veränderung ihres Aussehens, theils werden sie schwärzlich und lassen ausserdem wasserhelle Vacuolen erkennen. Autor betont aber ausdrücklich, dass die zur Lähmung der farblosen Blutkörperchen innerhalb der Gefässe nöthige Chininmenge sich nicht genau bestimmen lässt; in den meisten Fällen erreichte sie jedenfalls die letale Dosis. Die mit den übrigen obenerwähnten dem Chinin nahestehenden Mitteln von diesem Autor angestellten 58 Versuche ergaben, dass diese Mittel nur durch Circulationsstörungen die Auswanderung zu unterbrechen vermögen ohne die Leukocyten zu beeinflussen.

2. Eucalyptol. Ueber die Wirkung von Eucalyptusöl berichtet Mees¹⁾, dass dasselbe das Auftreten entzündlicher Erscheinungen im freigelegten Mesenterium oder Mesometrium des Frosches verhindert. An dem 24—48 Stunden lang der Einwirkung von Eucalyptol ausgesetzten Mesenterium vermochte er keinerlei Spuren von Entzündung zu beobachten, keine einzige Zelle emigrirte.

Später hat Binz²⁾ die Angaben von Mees einer genauen Prüfung unterzogen und es ergab sich, dass Eucalyptol die weissen Blutkörperchen lähmt und somit die Emigration hemmt. Ausserdem hat Binz genaue Messungen der Gefässweite angestellt. Er überzeugte sich, dass dem Eucalyptol ein ersichtlicher Einfluss auf die Lichtung der Gefässe nicht zukommt und schliesst, dass das Nichteintreten der Extravasation einzig und allein der Einwirkung dieses Mittels auf die Lebensfähigkeit der noch im Blute kreisenden Leukocyten zugeschrieben werden muss.

Pekelharing³⁾ und Disselhorst⁴⁾ bestätigen die Angaben von Mees und Binz hinsichtlich des Nachlassens der Auswanderung und der Lähmung der weissen Blutkörper-

1) Deutsches Archiv für klin. Medicin Bd. 13, 1877. Das Original lautet: Over de werking van Eucalyptus globulus, Diss. Groningen 1873.

2) Virchow's Arch. Bd. 73, 1877, p. 189.

3) l. c. p. 257.

4) l. c. p. 6/.

perchen durch Eucalyptoldämpfe, constatiren aber, im Gegensatz zu Binz, dass nach Einwirkung des Eucalyptols auf das entzündete Mesenterium eine Erweiterung der Arterien und eine Verengerung der Venen Platz greift — also Verhältnisse, die eben jenen entgegengesetzt sind, welche durch den Entzündungsreiz erzeugt werden. — Beide Autoren führen auch hier, wie beim Chinin, den Stillstand des Durchtretens der weissen Zellen durch die Blutbahn auf Veränderungen der Gefässinnenwand durch das Eucalyptol zurück.

3. Acidum carbolium. Rücksichtlich ihrer Einwirkung auf die Blutzellen und den Entzündungsvorgang wurde die Carbolsäure, deren antibacterielle Eigenschaften schon seit längerer Zeit bekannt sind, von Prudden¹⁾ untersucht. Durch Berieselung des Froschmesenteriums mit einer Carbollösung im Verhältnisse von 1:1600 einer 0,5%-igen NaCl-Lösung wird die Emigration gehemmt und die Lebenskraft der Leukocyten vernichtet, wobei irgend merkbare Schwankungen der Gefässweite nicht hervortreten; vertauschte er die Carbollösung gegen eine indifferente Kochsalzlösung, so kam die Auswanderung wieder in Gang und umgekehrt.

Pekelharing²⁾ weicht von Prudden insofern ab, als er nach Carbolirrigation in der erwähnten Verdünnung eine Abnahme der Arterien- und eine geringe Zunahme der Venenlichtung beobachtete. Den Grund für die Emigrationsbehinderung sieht Pekelharing wiederum in dem Dichtwerden der Gefässinnenhaut.

Disselhorst³⁾ stellte seine Carbolversuche an nicht curaresirten Fröschen an, um die lähmende Wirkung des Curare auf Herz und Gefässe ausschliessen zu können, und behauptet mit Entschiedenheit, dass sowohl die Arterien als auch die Venen sich messbar erweitern. Auch dem Phenol schreibt er eine ähnliche zu einer Beschränkung der Emigration führende Wirkung auf die Gefässwände, wie dem Chinin und Eucalyptol, zu.

Ferner wurde **4. die Salycilsäure** von Prudden (l. c.) als ein Agens geschildert, welches die weissen Blutkörperchen lähmt und sie somit zum Durchtreten durch die Gefässe unfähig macht. — Von der Richtigkeit dieses Befundes überzeugten sich bald auch Pekelharing und Disselhorst. Zur permanenten Irrigation des blossgelegten frischen Froschmesenterium verwendeten sie eine stark verdünnte Sa-

1) Americ. Journ. of the med. sciences 1881, p. 82 und 1882, p. 64 (cit nach Pekelharing und Schumacher).

2) l. c.

3) l. c.

licylsäurelösung (aus 1 Theil gesättigter Salicylsäurelösung in 0,5%-iger NaCl — und 9 Theilen indifferenter NaCl-Solution) und constatirten, dass die Emigration sistirt oder wenigstens erschwert wird, und dass die Leukocyten während der Bepflügelung gar keine oder nur schwache amöboide Bewegungen ausführen. Hinsichtlich des Verhaltens der Gefäße gehen die Angaben beider Autoren insofern auseinander, als Pekelharing neben gleichzeitiger Erweiterung der Arterien eine absolute, mindestens aber eine relative Verengerung der Venen wahrnimmt, Disselhorst dagegen beide Gefäßarten sich im Allgemeinen erweitern sieht; das Sistiren der Auswanderung suchen beide Autoren in derselben Weise wie beim Chinin etc. zu erklären. In der feuchten Kammer wirken nach Disselhorst Salicylsäure und Eucalyptol noch bedeutend stärker als Carbol auf die Leukocyten, indem diese letzteren bereits nach 5 Minuten zerfallen und zu Grunde gehen, während dieses Ereigniss unter Carboleinfluss erst nach 4 Stunden, wie beim Chinin, eintritt; die Eucalyptoldämpfe machen die farblosen Zellen inmitten ihrer amöboiden Bewegung erstarren.

5. Auch das **Natron Salicylicum**, welches nach den Untersuchungen von Dragendorff¹⁾ und Buchholz²⁾ auf gewisse Bacterien noch stärker einwirkt als selbst die Carholsäure, ist durch Binz³⁾ als ein protoplasmalähmendes Mittel aufgestellt worden. Beim Zusammenbringen eines Tropfens menschlichen Blutes mit einem Tropfen einer 1%-igen Lösung von Natr. salicylic. sind die amöboiden Bewegungen der weissen Zellen sogar bei einer T° von 25° noch so träge, dass sie kaum wahrgenommen werden können; alle Zellen sind gedunkelt, einige grob granulirt, mit deutlichem Kern.

6. **Sublimat**. Scharrenbroich (l. c. p. 11) prüfte die Einwirkung des Sublimats auf die weissen Blutkörperchen in der feuchten Kammer auf dem Schultze'schen heizbaren Objecttische und erhielt folgende Resultate: Bei einer Concentration von 1 Sublimat auf 500—1000 Serum und einer T° von 32—40° waren alle Leukocyten dunkelschwarz gekörnt und ohne amöboide Veränderungen; bei 1 : 1500, T° 30° hören ihre Bewegungen nach ca. 10 Minuten auf und bleiben rund und dunkel, bei Erhöhung der T° auf 38—42° werden nur einige wenige wieder lebhaft.

Disselhorst (l. c.) untersuchte das Sublimat bezüglich seines Einflusses auf den Entzündungsprocess. Nach Beriesung des Froschmesenteriums mit einer verdünnten Sublimat-

1) Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmacologie Bd. 4, 1875 p. 32 und 80; Virchow-Hirsch Jahresbericht, Bd. 1, 1875 p. 362/363.

2) Zur Salicylsäure und Chininwirkung, Arch. f. expr. Pharmacologie u. Pathologie, Bd. VII, 1877, p. 275.

lösung (1 : 10,000—15,000) wird die Emigration gehemmt, obgleich die Venen sich constant erweitern und die Arterien sich verengern; die farblosen Zellen sind nur theilweise rund, dunkel und stark granulirt. Disselhorst fühlt sich berechtigt, auch dem Sublimat einen directen Einfluss auf die Gefässinnenwand zuzuschreiben, weil er auch bei diesem Mittel Veränderungen am Gefässcaliber findet, die gerade für das Zustandekommen einer Auswanderung die günstigsten Verhältnisse bieten.

E. M a u r e l¹⁾ findet, dass Sublimatlösungen von 0,01—0,1% die Action der Leukocyten in weniger als 30 Minuten unterdrücken. Lösungen von 0,005% vermindern gleichfalls die Activität, aber die Bewegungen der Leukocyten verschwinden erst in 4 Stunden. In Lösungen von 0,0025% behalten die weissen Blutkörperchen ihre Beweglichkeit noch 7 Stunden lang, selbst in Lösungen von 0,00125—0,000625% (entsprechend einer Menge von 8 und 4 cg. für einen Erwachsenen von 60 kg), wird die Activität der Leukocyten noch immer deutlich beeinflusst. Die rothen Blutkörperchen reagiren weit weniger empfindlich auf Sublimat und lösen sich in Lösungen von 0,01—0,1% auf. Der genannte Autor weist darauf hin, dass die für die Leukocyten tödtlichen Dosen von HgCl_2 es gleichzeitig für den ganzen Organismus sind, und dass die Leukocyten nur gegen Dosen tolerant sich erweisen, welche auch vom Gesamtorganismus gerade ertragen werden, und vermuthet, dass die Wirkung des Sublimats auf die weissen Blutkörperchen höchst wahrscheinlich eine bedeutende Rolle bei der Vergiftung mit dieser Substanz spielt.

7. Berberin. Nach Baxter E. Buchanan²⁾ wirke Berberinum sulfuricum ebenso stark wie Chinin auf die weissen Blutkörperchen, aber auch die rothen bleiben nicht verschont, indem ihre Kerne deutlich hervortreten.

Curci³⁾ experimentirte mit schwefelsaurem und salzsaurem Berberin und fand, dass ersteres in 1%-iger Lösung die Bewegungsfähigkeit von Bacterien aufhebt und sowohl weisse als rothe Blutkörperchen zu zerstören vermag; die weissen verkleinerten sich, wurden körnig und verloren ihr Contractilitätsvermögen, die rothen nahmen unter Granulation

1) Centralblatt f. innere Medicin 1894 Nr. 5 p. 107. Das Original lautet; Action du bichlorure sur les éléments figurés du sang (Bull. gen. de therapéut. 1893, p. 193—221).

2) The action of the Cinchona alkaloids and some of their congeners on bacteria and colourless blood-corpuscles. Practitioner Nov. 1873, p. 321. Ref.: Virchow-Hirsch. Jahresbericht. Bd. 1, 1873, p. 395.

3) Ref.: Virchow-Hirsch. Jahresbericht. Bd. 1, 1880, p. 479 und Bd. 1, 1881, p. 447.

ihrer Structur und deutlicherem Hervortreten des Kerns an Grösse ab. Diese Veränderungen der Formelemente des Blutes beobachtete Curci bei directer Injection des Alkaloids ins Blut sowie bei localer Application desselben auf Zunge und Mesenterium des Frosches. Bei letztgenannter Anwendungsweise bedingt Berberin. sulfuric.-Lösung Stillstand der Circulation in den der Applicationsstelle zunächst befindlichen Capillaren, später auch in den Arterien und Venen, ohne dass eine Contraction der Gefässe nachweisbar wäre, vielmehr liess sich oft eine colossale Erweiterung derselben constatiren. Subcutan angewandt ruft das Berberin. sulfuric. Oedem, Blutextravasation und Thrombose der Gefässe hervor.

Auch J. Köhler¹⁾ stellte Versuche mit Berberin an und fand, dass die Gefässe der Froschzunge unter dem Einfluss einer „gesättigten“ Berberinlösung nach ca. 20 Minuten sich um mehr als die Hälfte ihres Lumens verengerten, die des Mesenterium aber nach einem anfänglichen Zusammenschrumpfen sich enorm erweiterten, wobei weisse Blutkörperchen im Randstrom und „im danebenliegenden Gewebe“ sichtbar wurden; bei wiederholtem Zusatz der Lösung war am Mesenterium eine noch stärkere Gefässdilatation zu bemerken. In allen Fällen bildete sich in sämtlichen Gefässen nach kurzer Anwendungszeit des Mittels complete Stase aus. Auch bezüglich der Einwirkung des Berberins auf die Blutkörperchen stimmen Köhler's Resultate zum grossen Theil mit denen Curci's überein.

8. Jodoform. Von einer gefättigten Lösung von Jodoform in Süssmandelöl brachte Binz²⁾ einige Tropfen auf ein frisches, sowie auf ein entzündetes ausgespanntes Froschgekröse und setzte beide Präparate dem zerstreuten Tageslichte aus. Nach einigen Stunden nahm er wahr, dass in dem ersten Präparate eine Auswanderung überhaupt nicht zu Stande gekommen war, in dem zweiten die bereits eingetretene sistirte. Das Ausbleiben resp. die Sistirung der Emigration schreibt Binz dem Einfluss des Jods zu, welches unter der Einwirkung des zerstreuten Tageslichtes sich vom Jodoform abspalte und die Leukocyten lähme.

9. Jodkalium. Schleich³⁾ und B. Heinz⁴⁾ haben übereinstimmend gefunden, dass dieses Salz die Emigration be-

1) „Ueber das Berberin“, Inaug.-Dissert. Berlin 1883.

2) Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Zellen zum Jodoform. Virchow's Archiv. Bd. 89, 1892.

3) Therapeutische Monatshefte, 1890, Hft. 11.

4) Experimentelles zur Jodkaliumwirkung, nebst einem Vorschlage zu gelegentlicher Combinirung der Koch'schen Methode mit interner Jodkaliumbehandlung. Berliner Klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 52, p. 1187.

fördere. In seiner Arbeit: „Ueber die interne Anwendung des Jodkaliums bei der Heilung von Höhlenwunden“ gelangte Schleich zu folgenden Resultaten. In experimentell (an Kaninchen und Hunden) erzeugten Knochenhöhlenwunden erfolgte bei localer Anwendung oder innerlicher Darreichung (per os oder subcutan) von Jodkalium eine weitaus reichere Auswanderung von Leukocyten, als ohne das Mittel. Diese Beobachtung bestimmte Schleich, das Jodkalium bei Höhlenwunden als Unterstützungsmittel der Granulationsbildung therapeutisch zu versuchen. Der Erfolg war ein überaus günstiger: in 25 Fällen mit langsamer Granulationsbildung liess sich eine ausserordentlich prompt erfolgende Reinigung beobachten. Diese Wirkung erklärt Schleich durch die Steigerung der Auswanderung lebenskräftiger und entwicklungsfähiger Leukocyten, die ja für die Granulationsbildung von unzweifelhaft grosser Bedeutung sind. Gleichzeitig will Schleich die resorptionsbefördernde Wirkung des Jodkalium durch die Beschleunigung der Emigration erklären. — Zu ganz ähnlichen Resultaten und Anschauungen über die Wirkungsweise des Jodkalium ist Heinz gekommen. Auf Grund seiner Versuche und Ergebnisse zieht Heinz den Schluss, dass die Wirkung der Jodide sicher nicht allein in einer Zunahme der Zahl der Leukocyten besteht, sondern vielmehr werden sie durch die Jodsalze zu vermehrter Thätigkeit und intensiverer Kraftleistung angeregt, woraus sich denn auch die resorptionsbefördernde Wirkung der Jodsalze erkläre. „Wenn überhaupt irgendwo, schliesst Heinz, so findet vielleicht gerade an den Leukocyten eine Spaltung der Jodide und ein Freiwerden von Jod statt, und dieses letztere verursacht die „reizende“ Wirkung.“

10. u. 11. Chloroform und Paraldehyd. Diese beiden Stoffe sind in neuester Zeit von Massart und Bordet¹⁾ als entzündungshemmend in Folge ihres deletären Einflusses auf das Protoplasma der weissen Blutzellen erkannt worden. Am entzündeten Mesenterium von mit Chloroform und Paraldehyd narcotisirten Fröschen ist ein Durchtritt von Leukocyten durch die Gefässwände nicht wahrnehmbar.

In jüngster Zeit (1893) wurde **12. Das Blutserum** auf sein Verhalten gegenüber den weissen Blutkörperchen frem-

1) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 229, 1891, p. 281; Centralblatt für Physiologie von Gad u. Exner. Bd. 4, 1890; — Virchow-Hirsch Jahresbericht. Bd. 1, 1890, p. 292. Das Original lautet: Jean Massart et Charles Bordet, recherches sur l'intervention de cette irritabilité dans la nutrition des cellules et dans l'inflammation. Journ. de Bruxelles. T. 90, 1890, mars.

der Thierspecies von H. Buchner gemeinsam mit G. Vogler¹⁾ untersucht. Ausser der durch die Arbeiten von Creite, Landois, Panum, Hayem und anderen Physiologen längst bekannten globuliciden Action des Blutserum, d. h. der Eigenschaft des Blutserum, die rothen Blutkörperchen fremder Species aufzulösen, und ausser der antibacteriellen Wirkung desselben zeigten Buchner und G. Vogler, dass manche Serumarten auch noch auf andere Zellkategorien von Einfluss sind. So werden die Leukocyten von Kaninchen und Menschen auf dem heizbaren Objecttische fast momentan getödtet (nicht aufgelöst); die vorher in lebhafter amöboider Bewegung begriffenen Zellen beginnen bei Zusatz eines Tropfens activen Hundeserum augenblicklich ruhig zu liegen und die Kugelform anzunehmen, der Kern sondert sich scharf vom Protoplasma und wird stärker lichtbrechend; in diesem Zustande verharren sie stundenlang. Wurde dagegen das Serum vorher durch Erhitzen auf 55° C. inactiv gemacht*), so traten die erwähnten Erscheinungen an den weissen Zellen nur vorübergehend auf.

Von anderen pharmakologischen Stoffen, welche auf die Leukocyten nicht ganz ohne Einfluss sind, wäre noch zu nennen:

13. Das **Strychnin**, welches nach Scharrenbroich (l. c.) in einer Verdünnung von 1:500 Serum die weissen Blutkörperchen nach $\frac{1}{4}$ Stunde ihrer Beweglichkeit beraubt; eine Mischung von 1:1000 Serum wirkt nur sehr wenig. Auch Baxter E. Buchanan (l. c.) giebt an, dass Strychnin um vieles schwächer wirkt als Chinin; noch geringer als Strychnin sollen nach demselben Autor pikrinsaures Kalium und Aesculin die weissen Zellen beeinflussen.

Endlich soll nach Th. Husemann²⁾ 14. Das **Atropin** „antiphlogistische“ Eigenschaften besitzen, indem es die amöboiden Bewegungen der Lencocyten aufhebt und durch

*) Duremberg³⁾ stellte fest, dass der active Zustand des Serum durch Erhitzen auf 50–60° C. in den inactiven übergeführt wird; das inactivirte Serum wirke dann auf die Blutkörperchen fremder Species als gute Conservirungsflüssigkeit; dieselbe Eigenschaft erhält es auch durch längeres Stehenlassen im Eisschrank.

1) Weitere Untersuchungen über die bacterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutserums. Archiv für Hygiene. Bd. 17, München und Leipzig, 1893, p. 112; Oesterreich.-ungar. Centralblatt f. d. med. Wissenschaften, redigirt von Th. Zerner jun. in Wien, 1894 v. 12, August Nr. 17.

2) Handbuch der Arzneimittellehre, III. Auflage. Berlin, 1892, p. 566

3) Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique 1891, p. 720.

Erweiterung der Arterien mit gleichzeitiger Beschleunigung des Kreislaufes in Venen und Capillaren den Austritt der weissen Blutkörperchen in die Gewebe beschränkt.“

Maurel¹⁾ fand, dass 0,05 g. Atropin zu 100 cem. Menschenblut zugesetzt, dessen Leukocyten augenblicklich abtödtet, 0,02 g. bringen noch eine deutliche Schädigung der weissen Blutkörperchen zu Stande. Bei dem gegen Belladonna bekanntlich immunen Kaninchen dagegen vermochten selbst 5 g. Atropin (auf 100 g. Blut) die Leukocyten nicht zu schädigen. —

Fassen wir nochmals kurz diesen Ueberblick zusammen, so können wir daraus erschen, dass die zahlreichen Untersuchungen mit pharmakologischen Mitteln hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Emigrationsprocess die Frage über den Durchtrittsmechanismus der Leukocyten durch die Blutbahn im Allgemeinen um ein Stück Weges weitergebracht haben, dass sie aber durch dieselben noch keineswegs ihre endgiltige Lösung erfahren hat. — Die Ergebnisse der einzelnen Forscher widersprechen einander in vielen Beziehungen. Die Einen führen die Beschränkung oder die vollständige Hemmung der Emigration nach Application dieses oder jenes Mittels darauf zurück, dass die weissen Blutkörperchen unter dem Einfluss des Mittels ihre Eigenbewegungen einstellen, rund und kugelig werden, ja sogar absterben, und damit wollen sie zugleich den Beweis erbracht haben, dass die Auswanderung als eine rein vitale Function der weissen Blutzellen aufzufassen ist. Die Anderen legen auf die Veränderungen der Zellen nur wenig Gewicht und schreiben die Beeinträchtigung der Extravasation einer specifischen Einwirkung des Mittels auf die Gefässwand zu, wodurch sie sich gleichzeitig der Hering-²⁾, Samuel-³⁾, Schklarewsky-⁴⁾, Cohnheim'schen⁵⁾ Auffassung der Emigration als rein mechanischen Vorgang anschliessen. Wiederum andere Autoren stellen jeglichen Einfluss des Mittels auf die im Blute kreisenden Leucocyten oder auf die Gefässe in Abrede und finden die Ursache der Emigrationsbeschränkung einzig und allein in den durch das Mittel verursachten hochgradigen Circulationsstörungen. — Erwägt man die Schwierigkeiten, mit welchen man bei den in Rede stehenden Untersuchungen zu kämpfen hat, so ist es nicht zu verwundern, dass die Forscher

1) Action de l'atropine et de la pilocarpine sur les leucocytes, Bull. général de thérapie, 1892, April 15; Centralblatt f. klin. Medicin 1893, Nr. 2, p. 44.

2) l. c.

3) Virchow's Archiv, Bd. 43, 1868, p. 552 und Bd. 51, 1870, p. 41.

4) „Ueber das Blut und die Suspensionsflüssigkeiten“, Pflüger's Archiv, Bd. 1, 1868, p. 603; „Zur Extravasation der weissen Blutkörperchen.“ Pflüger's Archiv, Bd. 1, p. 657.

5) l. c.

so sehr von einander differiren. Vor Allem fehlt uns ein sicherer Massstab, nach welchem wir die Lebensvorgänge in den weissen Blutzellen beurtheilen können, weshalb denn auch Vieles von der subjectiven Abschätzung des mikroskopischen Bildes abhängig ist. Weiterhin spielt, abgesehen von allem Andern, auch die Individualität der Versuchsthiere keine geringe Rolle, und dann kommt es bekanntlich viel auf die Zeitdauer des Versuches an.

In den folgenden Blättern werden wir Gelegenheit nehmen auf die genannten Umstände näher einzugehen.

B. Eigene Untersuchungen.

Allgemeiner Theil.

I. Versuchsanordnung.

Zu den Versuchen, die ich mit den oben genannten Stoffen (cf. p. 8) anstellte, verwandte ich fast ausschliesslich frisch eingefangene Frühlings- Sommer- und Herbstfrösche der Species *Rana temporaria*, nur ein kleiner Theil der Experimente wurde an Fröschen, die im Aquarium des hiesigen pharmakologischen Instituts den Winter zugebracht hatten, ausgeführt.

Es wurden vorzugsweise männliche Individuen, womöglich von gleicher Grösse und gleichem Gewicht zur Untersuchung gewählt; die weiblichen Exemplare erwiesen sich infolge ihres langen Ovariums für die vorliegenden Zwecke weniger geeignet.

Als Beobachtungsorgan diente das Mesenterium, welches durch kein Aetzmittel gereizt, sondern 7—12 Stunden und noch länger dem Reize der Luft ausgesetzt wurde.

Nachdem der Frosch durch subcutane Injection von 0,1 ccm. einer Curarelösung (1 : 1000) — grössere Dosen dürfen in keinem Falle injicirt werden, da sonst die lähmende Wirkung des Curare auf den Herzmuskel stark zur Geltung kommt — reactions- und bewegungslos gemacht worden, wurde derselbe zunächst gewogen, dann mit dem Rücken auf feuchtem Filtrirpapier gelagert und zu der nunmehr sich anschliessenden Operation vorbereitet.

Entsprechend der Mitte des Seitenlymphsackes wurde ein ca. 1 cm. langer Hautschnitt mittelst Scheere angelegt und die dabei oft eintretende Blutung durch Compression der Wundränder mit einem kalten Schwamm oder einer Pinzette zum Stehen gebracht. Durch Spaltung der Bauchmuskulatur, welche für gewöhnlich blutlos verläuft, wurde sodann die Bauchhöhle eröffnet.

Streng muss darauf geachtet werden, dass das Thier so wenig als nur irgend möglich Blut verliere, weil bei der geringen Blutmenge des Frosches*) schon ein Verlust von einigen Tropfen Blut Collapserscheinungen hervorruft, und das Thier nicht mehr verwendet werden kann. Die Compression der Hautwundränder muss daher unbedingt längere Zeit, etwa 5 Minuten lang, andauern, bevor man das Abdomen eröffnet. Nach Eröffnung der Bauchhöhle stülpt sich durch die Incisionswunde ein Darmstück spontan hervor, welches gewöhnlich den Uebergangstheil des Dünn- in den Dickdarm darstellt.

Bei der nun folgenden Lagerung des Frosches auf dem Thoma'schen¹⁾ Objecttischchen ist darauf zu achten, dass die Bauchwunde in gleichem Niveau mit der Oberfläche des Objectglases zu liegen kommt, was sich leicht erreichen lässt, wenn man zuvor das Objecttischchen mittelst einer Korkplatte verdickt hat. Jetzt wird der Darm mitsammt dem Gekröse vorsichtig hervorgezogen und auf dem Objectglase ausgebreitet der Art, dass das Gekröse auf dem Glase, der Darm auf den umgebenden Korkstückchen ruht und hier mit einigen feinen Nadeln befestigt wird.

Das so hergestellte Präparat wurde alsdann unter das Mikroskop gebracht und, nachdem der Puls gezählt, die Gefässweite, die Stromgeschwindigkeit und die Randstellung der Leukoeyten etc. abgeschätzt, mit der Irrigation einer 0,7%-igen Kochsalzlösung (Natr. chlor. depur.) begonnen. Jede Stunde wurde die Irrigation für einige Minuten unterbrochen, der Puls von Neuem gezählt und die eingetretenen Veränderungen notirt.

Betreffs der Beurtheilung der Stromgeschwindigkeit, hielt ich mich an die Angaben von Schumacher und erlaube mir daher in dieser Beziehung auf dessen Arbeit (l. c. p. 44) zu verweisen.

Um die complicirten Vorgänge, die sich an einem in Entzündung versetzten Organ abspielen, überhaupt kennen zu lernen, und um späterhin die durch den Einfluss pharmakologischer Agentien hervorgerufenen Veränderungen dieser Vorgänge richtig beurtheilen zu können, wurde zuvor nach einander eine Reihe gewöhnlicher Entzündungsversuche angestellt. Ferner wurden, da die Frösche je nach der Jahreszeit, ja sogar je nach dem Monate einer und derselben Jahreszeit sich in biologisch-physiologischer Hinsicht verschieden ver-

*) Nach A. Gürber und J. Gaule (Dubois Reymond's Archiv 1889, p. 83, und Centralblatt für Physiologie von Exner und Gad 1889, Nr. 8, p. 1,) beträgt die Blutmenge der R. temp. ca. 3 bis max. 4,2% vom Körpergewicht.

1) R. Thoma, Beitrag zur mikroskopischen Technik. Virchow's Archiv. Bd. 65, mit Abbildungen.

halten¹⁾, am Anfange eines jeden Monates mehrere solcher gewöhnlicher Versuche ausgeführt und darauf erst zu den Versuchen übergegangen, in welchen die Thiere kürzere oder längere Zeit vor Beginn des Experiments oder in dessen Verlauf mit dem zu untersuchenden Mittel injicirt wurden.

II. Allgemeines über die gewöhnlichen Auswanderungsversuche am Mesenterium.

In dem in der oben beschriebenen Weise hergestellten Praeparat erscheint die Substanz des Mesenterium als ein blasses Gewebe, welches durch die Anwesenheit zahlreicher, blasser leicht welliger und lockiger Fasern als ein fibrilläres Bindegewebe leicht zu erkennen ist. Zwischen diesen Bindegewebsfasern verlaufen einerseits feine, sich vielfach durchkreuzende elastische Fasern, anderseits breite und schmale Nervenstämmchen. Alsdann beobachtet man zerstreut liegende zahlreiche theils rundliche, theils längliche Kerne von Spindelform, von denen erstere dem das Mesenterium überziehenden einschichtigen Plattenepithel, letztere dem Bindegewebe selbst angehören (Cohnheim²⁾). Hin und wieder begegnet man im Gewebe vereinzelt wandernden, lymphkörperartigen Elementen. Cohnheim sah bei *Rana temporaria* Reihen zelliger Elemente, welche zu beiden Seiten einzelner Capillaren und meist kleiner Arterien und kleiner Venen gelegen sind, und welche er meist ihre Gestalt, nie aber ihren Ort verändern sah, weshalb er sie als eigenthümlich modificirte Bindegewebskörperchen anspricht; bei *Rana esculenta* hat er solche Zellen nie angetroffen.

Am meisten und vor Allem fallen dem beobachtenden Auge die in diesem Gewebe zahlreichen verlaufenden Blutgefässe auf. Ganz ähnlich wie bei den Säugethieren, gehen beim Frosch eine Anzahl relativ grosser Arterien radienartig von der Wurzel des Gekröses zu dem Darm hinüber, um noch vor demselben durch Abgabe seitlicher, mit einander anastomosirender Aeste, ein dem Darm entlang sich hinziehendes Arkadiensystem entstehen zu lassen, aus welchem die arteriellen Gefässe direct in den Darm hinübertreten. Die von diesem zurückkehrenden kleinen Venen sammeln sich in eine Anzahl gleichfalls grosser Stämme, die ebenso radienartig der

1) Siehe Schumacher, p. 42 u. 50; Carl Marquis, das Knochenmark der Amphibien in den verschiedenen Jahreszeiten, Dissert. Dorpat, 1892, p. 43.

2) Virchow's Archiv, Bd. 40, 18 67, p. 30.

Wurzel des Gekröses zuströmen und sich hier allmählig in einen Hauptstamm (*Vena mesenterica superior*) vereinigen. Von den arteriellen Arkaden treten aber auch mehrere Aeste nach rückwärts, gegen die Mesenteriumwurzel, und vertheilen sich während ihres Verlaufes in weitmaschige, im Mesenterium sich ausbreitende Capillarnetze, aus welchen sich meist kleine Venen bilden, die an irgend einer Stelle in eine der grösseren Venen einmünden. In der Anordnung der einzelnen Gefässe kommen bei den einzelnen Froschindividuen mannigfache Schwankungen vor.

Im ausgespannten Mesenterium präsentiren sich dem Beobachter sämtliche Gefässe im optischen Längsschnitte, in welchem die einzelnen bezüglich des anatomischen Baues differenten Wandschichten nicht gesehen werden können, weshalb eine Verwechslung von Arterien mit Venen leicht möglich ist. Wendet man aber seine Aufmerksamkeit dem Blutstrom zu, so ist eine Täuschung ausgeschlossen: Der Strom in den Arterien ist von der Wurzel des Mesenterium gegen den Darm hin gerichtet, während in den Venen das Umgekehrte der Fall ist; der Axenstrom ist in den Arterien ausgeprägter, als in den Venen, der Randstrom ist in letzteren etwas schmaler, als in den ersteren. Das bei Weitem auffallendste Merkmal des arteriellen Stromes ist die Pulsation, die rhythmischen Beschleunigungen und Verlangsamungen der Blutwelle, während der Strom in den Venen ganz gleichartig und continuirlich dahinfließt und niemals stossweise Bewegungen erkennen lässt.

Von hervorragender Bedeutung für den Gang der Emigrationsphaenomene ist der jeweilige Zustand des Herzens, da die Leistung des Herzens und die damit Hand in Hand gehende Stromstärke bekanntlich eine der Hauptbedingungen für das Zustandekommen der Randstellung farbloser Zellen und der Auswanderung derselben darstellt (Thoma¹⁾, Apert²). So weit ich aber die einschlägige Literatur durchmustert habe, ist der Puls in den Protocollen der Autoren, wie Scharrenbroich, Martin, Kerner, Zahn, Köhler, Pökelharing und Disselhorst, welche sich mit der Frage über den Einfluss pharmakologischer Agentien auf den Auswanderungsprocess beschäftigten, nicht angegeben. Bei Schumacher ist die Pulsfrequenz notirt, doch sagt dieser Autor nicht, wie und wo er den Puls gezählt. Die Möglichkeit, die Herzschläge am Thorax abzuzählen fällt

1) Lehrbuch der allgemeinen Pathologie u. Anatomie, Stuttgart, 1894, p. 399.

2) l. c.

ja bei der Lagerung des Versuchstieres auf den Bauch*) weg: man müsse daher zu den Mesenterialarterien recurriren, welche entsprechend den Contractionen des Herzmuskels in rhythmische Locomotionen versetzt werden und in welchen, wie Donders¹⁾ hervorhebt, die Blutwelle entsprechend der Systole und Diastole des Herzens rhythmische Beschleunigungen und Verlangsamungen ausführt. Diese einzelnen Phasen aber folgen bei starkem Strome so rasch auf einander, dass das Auge sie getrennt wahrzunehmen nicht im Stande ist, und auch bei weniger starker Circulation — wo die Stromesrichtung deutlich zu unterscheiden ist — sind Fehler in der Pulszählung unvermeidlich.

Bei meinen Versuchen half ich mir in der Weise, dass behufs Feststellung der Pulsfrequenz eine stärker geschlängelte Arterie ins Auge gefasst wurde. An solchen Stellen nun, wo das Gefäss eine deutliche Knickung bildet, entstehen, infolge der hier platzgreifenden Drucksteigerung und Stromverlangsamung, Momente, die ihrerseits in den an den Knickungsstellen herrschenden grösseren Strömungswiderständen ihre Erklärung finden, ausserordentlich deutliche, ja sogar schon bei makroskopischer Betrachtung erkennbare rhythmische Locomotionen. Letztere sind für die Bestimmung der Pulszahl eine ausserordentlich bequeme Handhabe.

Nachdem sich das Gefässbett erweitert und der anfangs beschleunigte Strom sich verlangsamt hat, beginnt bald darauf die peripherische Zone des Blutstromes sich mit zahllosen weissen Blutkörperchen zu füllen, von denen auch die meisten durch Hineinschieben eines Fortsatzes in die Wand dauernd haften bleiben und sodann letztere zu durchbohren anfangen.

Was den Vorgang des eigentlichen Durchtretens der Leucocyten durch die Gefässwand betrifft, so liess sich oft ein Unterschied zwischen Venen und Capillaren bemerken. Verfolgt man ein weisses Blutkörperchen vom ersten Moment seines Haftbleihens bis zu seinem vollendeten Durchtritt, so können folgende Phasen unterschieden werden. Nach längerem oder kürzerem Verweilen an der Gefässinnenwand, während welcher Zeit die runde weisse Zelle durch den vorbeifliessenden Strom oft wie ein Oeltropfen in die Länge ausgezogen wird, bohrt sie sich allmählig in die Wand hinein, in welcher sie dann als ein dunkel schattirter Fleck erscheint. Bald darauf nimmt das beob-

*) Cohnheim lagerte den Frosch auf den Rücken. Auch ich habe einige Auswanderungsversuche bei Rückenlage des Frosches ausgeführt, jedoch lässt sich hierbei das Gekröse nicht so gut ausspannen und muss stärker gezerrt werden als bei der Bauchlage, die doch schon an und für sich vorzuziehen ist, weil sie der normalen Körperhaltung des Thieres entspricht.

1) Donders' Physiologie, übersetzt von Theile. 2. Auflage, p. 131.

achtende Auge an äusseren Contour der Gefässwand einen kleinen knopfförmigen Auswuchs wahr, der sich alsbald vergrössert und Fortsätze auszuschicken beginnt. Dieses mit feinen, kürzeren oder längeren Fortsätzen versehene Gebilde hängt noch mit dem Gefässe durch einen mehr weniger langen Stiel zusammen, wobei es zuweilen schaukelnde, pendelnde Bewegungen ausführt. Endlich nach Lösung des feinen Stieles, præsentirt es sich als ein farbloses, etwas glänzendes, amöboid geformtes weisses Blutkörperchen.

Durch die Capillaren dagegen treten die weissen Zellen auch noch auf eine andere Weise durch.

Die Anlegung der Zelle an die Wand geschieht hier genau wie bei den Venen. Nach kürzerer oder längerer Zeit nimmt man an dem äusseren Contour der Capillare einen kleinen Punkt wahr, welcher sich nur sehr langsam vergrössert und nicht, wie an der Venenwand, Fortsätze aussendet, sondern sich längs der Wand schmal ausstreckt, dunkel und stark granulirt wird und nur schwach angedeutete Contouren aufweist, während dessen das innerhalb des Gefässes befindliche scharf begrenzte, glänzende und nur kaum merklich granulirte Theilchen sich immer mehr verkleinert und schliesslich ganz verschwindet. Das aussenliegende längliche, stark dunkel granulirte „Protoplasmaklümpehen“ beginnt nun ganz allmählig sich zusammenzuziehen, abzurunden und die Form einer weissen Blutzelle anzunehmen, und erst dann tritt die amöboide Form- und Gestaltveränderung zum Vorschein, oder die Zelle bleibt abgerundet längere Zeit am Gefässe liegen. Hat man den ganzen Vorgang nicht vom Anfange an verfolgt und sind auf diese Weise viele Zellen durchgetreten, so findet man zu beiden Seiten des Gefässes viele solcher länglich gestreckter, dunkler „Granulahaufen“, über deren Deutung man leicht in Zweifel gerathen kann.

Dieser Modus des Durchwanderns der ungefärbten Blutkörperchen ohne amöboide Formveränderung, erinnert an den Durchtritt der gefärbten, die passiv durch die Gefässwand hindurchgepresst werden.

Beginnt nun das aus dem Gefäss getretene weisse Blutkörperchen im Gewebe fortzukriechen, so wandert es nicht planlos, sondern hält sich auf einer ganz bestimmten, regelmässigen Bahn, die sich aus einer fortlaufenden Reihe von ziemlich scharfwinkligen Zickzacklinien zusammensetzt und sich in annähernd senkrechter Richtung vom verlassenen Gefäss zu einem Stoma der Lymphgefässe erstreckt, durch welches die Zelle hineintritt (Thoma¹⁾). Bei der Verfolgung der wan-

1) R. Thoma. Die Ueberwanderung farbloser Blutkörper von dem Blut- in das Lymphgefässsystem. Heidelberg 1873.

dernden Zelle auf ihrem Wege, konnte Folgendes constatirt werden.

Ist die Zelle an eine Capillare gelangt, so macht sie entweder Halt, rundet sich ab und bleibt hier liegen, um erst später contractil werdend weiter zu wandern, oder die Zelle setzt ihren Weg ohne Unterbrechung fort und gelangt auf die obere resp. untere Fläche des Haargefässes, wobei immer die amöboiden Formveränderungen der Zelle ausgeprägter, lebhafter werden. — Befindet sich die Zelle auf der oberen Wand, so wandert sie über dieselbe in transversaler Richtung hinüber, oder sie kriecht eine Strecke weit in der Längsrichtung des Gefässes, biegt dann um und erscheint schliesslich am äusseren Contour des letzteren. Während dieses Vorganges ist es aber oft gar nicht leicht zu entscheiden, wo sich die Zelle befindet, innerhalb oder ausserhalb des Gefässes; die Benutzung der Mikrometerschraube trägt zur Aufhellung des Thatbestandes wenig bei. Nur der Strom könnte entscheiden, welcher die Zelle, sollte sie wirklich im Innern des Gefässes sich befinden, fortführen oder wenigstens sie in Bewegungen versetzen müsste. Aber auch dieses Moment reicht nicht immer aus, weil durch die kaum wahrnehmbaren oscillirenden Schwingungen des dahinfließenden Stromes die Capillare mit der ihr aufliegenden Zelle in scheinbare Bewegungen geräth. — Gelangt die Zelle auf die untere Fläche, so verschwindet sie aus dem Gesicht, wenn das Gefäss stark gefüllt und das Blut dunkel ist. Hat man sich aber genau die Stelle des Contours gemerkt, an welcher die Zelle unter dem Gefässe verschwand, und richtet sein Augenmerk auf einen Punkt des gegenüberliegenden Contours, welcher jener Stelle ungefähr entspricht, so wird man hier bald eines mit Fortsätzen versehenen Protoplasmaklumpchens gewahr werden und nach noch wenigen Augenblicken der ganzen Zelle, so dass letztere aus dem Gefässlumen heranzutreten scheint. Ist das Gefäss nur wenig gefüllt, so lässt sich die auf der unteren Fläche desselben dahingleitende Zelle gut verfolgen, indessen bleibt man auch hier im Unklaren, wo sich die Zelle befindet, im Lumen oder ausserhalb desselben. Noch mehr kann man getäuscht werden, wenn gerade zu der Zeit mikroskopirt wird, wo die Zelle kurz vor Erreichung einer Capillare rund geworden ist, und nun plötzlich amöboid werdend scheinbar ins Gefäss einwandert und am äusseren Rande der anderen Seite zum Vorschein kommt, oder überhaupt nicht mehr zur Ansicht gelangt. — Diese Erscheinung ist deshalb etwas ausführlicher besprochen worden, weil man dadurch leicht zu der falschen Annahme verleitet werden kann, dass die emigrirten Zellen dem Strome entgegen zurück in die Gefässe einzuwandern vermögen, wie solches für contractile Pigmentzellen des

Frosches von v. Recklinghausen und Saviotti¹⁾ in der That nachgewiesen worden ist.

Einige Erscheinungen, die sich auf das Verhalten der ausgewanderten weissen Blutkörperchen im Gewebe beziehen, sind noch zu erwähnen.

In vielen Fällen der Normalversuche zeigten die emigrirten Leukocyten fast während der ganzen Versuchszeit, die sich auf 7—12 Stunden erstreckte, die ausgiebigsten Form- und Ortsveränderungen: sie schickten zahlreiche ramificirte Fortsätze aus, bewegten sich sehr lebhaft, traten sogar auf die Oberfläche des Mesenterium, wo sie dann allmählig mit der Irrigationsflüssigkeit fortgeschwemmt werden, oder auf dessen untere Fläche, in welchem Falle sie auf dem Objectglase kleben bleiben. In anderen nicht zu seltenen Fällen wiederum stellten die Leukocyten bald nach geschehenem Durchtritt ihre Locomotionen ein und blieben, rund und kuglig werdend, an Ort und Stelle liegen, wo sie sich zuvor befanden, oder sie wurden offenbar nur noch passiv bewegt durch die im Gewebe herrschenden Saftströmungen, sowie durch die in Folge der pulsatorischen Schlängelungen der grossen Gefässe und der Darm-peristaltik erzeugten Spannungsveränderungen der Gewebe, oder endlich durch andere äussere, mechanische Einflüsse.

In diesem Zustande können die Leukocyten längere Zeit verharren, um wieder darauf contractil und amöboid zu werden, oder sie büssen allmählig ihren Glanz ein, breiten sich mehr flächenhaft aus, wodurch sie grösser erscheinen, gestalten sich oft polygonal — was hauptsächlich geschieht, wenn sich deren viele in einem Gewebsbezirk angehäuft haben — und zerfallen endlich. Dann sieht man nur Zerfallsmassen, zu grösseren und kleineren undurchsichtigen Haufen und Klumpen vereinigt, im Gewebe zerstreut liegen; diese Haufen und Klumpen sind von mattgrauer Farbe und zeigen oft durch Beimengung einiger zu Grunde gegangener diapedesirter rother Blutkörperchen einen Stich ins röthliche.

Den Versuchsthieren wurde ausser Curare, welches wie Tarchanoff's²⁾ Untersuchungen lehren, keine destruirende Wirkung auf die Leukocyten des lebenden Frosches ausübt, kein pharmakologisches Mittel beigebracht, auf dessen Einfluss die eingetretene Lähmung, resp. der Zerfall der emigrirten Zellen in den genannten Fällen zurückzuführen wäre. Die Ursachen hierfür müssen daher in einer Reihe zufälliger.

1) Med. Cbl. 1870, Nr. 10—11.

2) Tarchanoff, J., De l'influence du curare sur la quantité de la lymphe et l'émigration des globules blancs de sang. Arch. de physiolog. norm. et patholog. 1875, 1, p. 33; Gaz. med. de Paris 1875, 1, p. 10. Ref.: Virchow-Hirsch, Jahresbericht, 1875, p. 502.

schwer zu ergründender Momente liegen, unter denen möglicher Weise Temperaturschwankungen eine Rolle spielen dürfen. —

Die Angabe Schumacher's (l. c. p. 49), dass es ihm in einem Falle gelungen sei eine reichliche Auswanderung aus einer Arterie und deren Zweigen zu constatiren, veranlasste mich das Verhalten der weissen Blutkörperchen in den arteriellen Gefässen immer im Auge zu behalten.

Schon bei mässiger Stromverlangsamung beobachtet man in den grösseren und kleineren Arterienstämmen, namentlich aber in deren Zweigen, wie die Leukocyten während des Ausfliessens der Blutwelle der Wand zustreben, und man erhält den Eindruck, als würden sie dort zur Ruhe kommen, wenn nicht die bald darauf eintretende systolische Beschleunigung der Welle sie fortrisse. Dieses Spiel kann stundenlang anhalten, und nicht einer einzigen weissen Zelle ist es während dieser Zeit gelungen sich festzusetzen. Verlangsamt sich der Strom noch mehr, werden die Contouren der rothen Blutkörperchen mehr weniger deutlich erkennbar, so nimmt die Anzahl der während der Diastole im Randstrom erscheinenden weissen Körperchen zu, und die nun ankommende Welle vermag nicht mehr sie alle in den Axenstrom zu treiben, sondern es verbleiben viele Zellen in der Randzone und rollen daselbst eine Strecke weit der Wand entlang. Indessen gelingt es nur wenigen von diesen, dauernd zu adhaeriren und nach aussen zu gelangen; die meisten werden doch in den Strom hingerissen, so dass man auch nach länger andauernder Beobachtung einer Arterie nur wenigen ausgewanderten, oder mit einer Hälfte ihres Leibes noch in der Wand steckenden Zellen hier und da begegnet. — Wohl trifft man öfter Arterien, welche an beiden Seiten von zahlreichen Leukocyten umgeben sind, jedoch stammen diese Zellen nicht aus den betreffenden Arterien, sondern aus den in der Nähe der letzteren befindlichen Venen und Capillaren, namentlich aus den kleinen Haargefässen, welche so dicht an die arteriellen Gefässe angrenzen, dass sie zuweilen nur schwer gesehen werden können. Dass dem so ist, ergiebt sich mit grösster Gewissheit aus dem Umstande, dass an der Innenfläche der Arterie in den erwähnten Fällen entweder gar keine Blutkörperchen haften oder doch nur in so geringer Anzahl, dass die extravasculäre Leukocytenansammlung mit den Arterien in keinen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden kann. In 3 Fällen jedoch beobachtete ich eine ziemlich reichliche Emigration aus einer Arterie. Eine dieser Beobachtungen sei hier genauer angeführt.

Ein starker männlicher Frosch von 52,0 Gewicht erhält um 10 h Morgens 0,6 ccm. von einer 1%-igen Hydrargyrum formamidat-Lösung; um 12 h.

wird er curarisirt und um 1 h. aufgespannt. Puls 48, Arterien und Venen weit, in ersteren ist der Strom rhythmisch, Circulation überall sehr befriedigend. Im Randstrom der Venen haften dauernd weisse Zellen, von welchen einzelne sich in die Wand einzubohren beginnen. 2 h. P. 40, Gefässe etwas enger, Strom langsamer, in den Arterien ist die systolische Beschleunigung und die diastolische Verlangsamung der Blutwelle sehr deutlich. Im Gesichtsfelde verläuft eine Arterie, die sich in 2 Aeste theilt; im Randstrom des Stammes, sowie in dem der Zweige haften hier und da einige weisse Blutkörperchen und werden nicht mehr fortgerissen. Aus den Venen und Capillaren hat die Emigration begonnen. 3 h. P. 36, Gefässe enger, Strom bedeutend langsamer; in den Venen und Capillaren sind die Contouren der rothen Blutkörperchen sehr deutlich zu erkennen, und die Emigration nimmt langsam zu. In der Arterie ist die systolische Acceleration des Stromes gering, die wandständigen Leukocyten haben zugenommen. An den äusseren Gefässcontouren sind recht viele emigrirende Zellen zu sehen, von welchen mehrere bereits das Gefäss völlig verlassen haben; in den beiden Zweigen geht die Auswanderung anscheinend reichlicher vor sich. 4 h. P. 32, Gefässlichtung unverändert, Strom noch langsamer, Blutsäule blass. In der Arterie überwindet die einfliessende Welle noch kaum die Widerstände, flutet sogar während der Diastole zurück oder steht still; die haftenden Leukocyten, wenigstens die meisten, werden trotzdem nicht verdrängt und emigriren wie zuvor. In dem dem Gefässstamme und seinen Zweigen unmittelbar angrenzenden Gewebsbezirken haben sich recht viele ausgewanderte Zellen angesammelt. 4½ h ist die Circulation erloschen und der Versuch wird abgebrochen.

In den beiden anderen Fällen herrschten ähnliche Circulationsverhältnisse, als sich in den Arterien Randstellung ansbildete und die weissen Blutkörperchen auszuwandern begannen. Jedoch schon dieser Fall beweist zur Genüge, dass die Leukocyten auch die Arterienwand zu durchdringen vermögen, und dass sich dieselben in dem arteriellen Randstrom ganz genau wie in dem venösen in reichlicher Zahl ansammeln können. Aber die Bildung von Randschichten geschieht erst dann, wenn der Strom sich dermassen verlangsamt, dass die systolische Beschleunigung der Blutwelle eine nur schwache ist; der Pulseffect vermag dann nicht mehr zu verhindern, dass die specifisch leichteren weissen Blutkörperchen, einmal aus dem Axenstrom abgelenkt und an die Wand geworfen, dauernd haften bleiben. Dass es nur selten gelingt eine Auswanderung aus den Arterien zu constatiren, rührt daher, dass zu einer Zeit, wo sich diese Stromverlangsamung herstellt, meist gegen Ende des Versuches, das Gekröse schon so stark von Leukocyten durchsetzt und getrübt ist, dass die feineren Vorgänge überhaupt nicht mehr wahrgenommen werden können. —

In dem Verhalten der *Ranae temporariae* der verschiedenen Monate kommen, wie auch ich mich zur Genüge habe überzeugen können, sehr auffallende Unterschiede zur Beobachtung.

Sehr häufig fand sich, trotz grösster Vorsicht bei der Herstellung des Präparates, das eben erst aufgespannte Mesenterium der Juni- und Julifrösche von emigrierten Leukocyten vollständig durchsetzt, so dass das Gewebe mehr weniger getrübt er-

sahen. Dass diese weissen Blutkörperchen selbstständig aus den Gefässen ausgewandert, und nicht etwa — was ja manchmal wirklich vorkommt — aus der frischen Bauchwunde über das Gekröse fortgeschwemmt waren, darüber habe ich mir in der Weise Gewissheit verschafft, dass jedes Mal bald nach dem Aufstecken Darm und Gekröse mit 0,7%-iger NaCl-Lösung gehörig abgespült, und dann erst unter das Mikroskop gebracht wurden. Schon die geringe Zeit also, die zur Herstellung des Präparates verwendet wurde, genügte, dass eine derartige Auswanderung zu Stande kam. Gar nicht selten geschieht es bei Juni- und Juliexemplaren, dass die Emigration so ausgiebig ist und so rasch von Statten geht, dass bereits nach 3–4 Stunden die weitere mikroskopische Betrachtung wegen der in zahllosen Schaaren ausgewanderten Leukocyten, die die Gefässe und das Gewebe in einen dichten Nebel hüllen, aufgegeben werden muss. Bei August-, September- und Octoberfröschen, sogar bei frisch eingefangenen, dagegen tritt die Emigration in den meisten Fällen erst nach 2–4 Stunden ein; bei Winterfröschen und bei solchen, die längere Zeit, mehrere Wochen in der Gefangenschaft ohne Nahrung zugebracht haben, noch später. Auch die einzelnen Individuen unter einander differiren manchmal sehr stark hinsichtlich der Zeit und der Quantität der Auswanderung, auch wenn sie unter ganz gleichen Bedingungen gestellt sind. Bezüglich der Erklärung dieser Differenzen muss ich Schumacher Recht geben (l. c. p. 50).

Ausserdem ist die Art und Weise der Herstellung des Präparats nicht ohne Einfluss auf den Emigrationsprocess. Wird dafür gesorgt, dass die Präparation ohne starke Zerrung des Darms resp. des Gekröses ausgeführt, und binnen weniger Minuten zu Ende gebracht wird, so ist das Mesenterium nach der Aufspannung durchaus durchsichtig und beherbergt nur vereinzelte Leukocyten, die Randschichten in den Venen sind nur mässig, nur hier und da sieht man am äusseren Contour der Venen- und Capillarwände eine weisse Blutzelle emigriren. Dagegen hat jede stärkere Zerrung des Mesenterium zur Folge, dass die Randzonen mit Leukocyten vollgepfropft erscheinen, und dass der ganze äussere Contour der Gefässe mit auswandernden Leukocyten besetzt ist. Natürlich gelingt eine solche ideale Präparation nur selten, jedoch ist es schon von erheblichem Nutzen, wenn man wenigstens bei der Operation darauf achtet, dass beim Herausholen des Darms und beim Ausspannen desselben auf dem Objectglase nicht allzuhäufig die Pincette benutzt wird, denn der Darm zeigt sich im höchsten Grade empfindlich gegen die feinen Spitzen derselben: auf jede Berührung mit der Pincette antwortet er mit einer Contraction, wodurch die Ausspannung noch er-

heftig erschwert wird. Es erwies sich daher von Nutzen, die Spitzen der Pincette mit Fäden zu umwickeln.

Ferner sehe ich noch einen wichtigen Grund für die Differenzen in der Auswanderung zwischen den Winter- und Sommerfröschen einerseits, Sommer- und Spätsommerfröschen andererseits in Folgendem: Bekanntlich steht das physiologische Verhalten dieser Thiere in vollem Einklange mit dem Wechsel der Jahreszeiten; im Sommer sind sämtliche Lebensfunctionen des Frosches ausgiebiger, dementsprechend ist auch die Nahrungsaufnahme eine grössere. Constant findet sich bei den frisch eingefangenen Juni- und Juliexemplaren der Magendarmtractus stark gefüllt, das Darmrohr ist oft um das Doppelte seines normalen Lumens vergrössert. Durch die stark angehäuften Ingesta, worunter gar nicht selten auch feste Körper anzutreffen sind, wird die Darmwand stark gedrückt, gedehnt, und in Folge dessen wird sie zweifelsohne empfindlicher. Ein solcher Darm schwillt schon nach den geringsten Reizen auf und wird stark hyperämisch, wovon man sich bei der Präparation leicht überzeugen kann. Letztere ruft, unter denselben Cautelen ausgeführt, bei frisch eingefangenen Sommerfröschen eine bedeutend stärkere Schwellung und Hyperämie des Darmrohres hervor, als bei den Winter- und sogar frischen Spätsommerfröschen, bei welchen der Magendarmkanal weniger gefüllt ist. Die in Rede stehenden Complicationen am Darmrohre sind unbedingt von sehr beförderndem Einflusse auf den Emigrationsprocess. Ich bin daher bei meinen Versuchen so vorgegangen, dass ich, nachdem durch eine Palpation des Abdomens des frisch eingefangenen Thieres eine stärkere Anfüllung des Magendarmtractus festgestellt wurde, das betreffende Thier im vortrefflich eingerichteten Aquarium des pharmakologischen Institutes für einen resp. 2 Tage aufbewahrte. Erst nach Ablauf dieser Frist wurden die durchaus lebensfrischen Thiere zur Untersuchung herangezogen. Natürlich dürfen Thiere, die längere Zeit hindurch ohne Nahrung blieben, zu Versuchen mit pharmakologischen Agentien nicht benutzt werden, wie Binz und Scharrenbroich ausdrücklich bemerken, da solche Thiere in ihrer Lebenskraft geschwächt sind, und daher als anormale betrachtet werden müssen.

III. Ueber die sogenannten Spindelzellen des Froschblutes.

Was die Formelemente des Froschblutes anlangt, so möchte ich mit einigen Worten der sog. Spindelzellen gedenken, muss aber in Betreff der sehr umfangreichen Lite-

ratur der Frage auf die Arbeiten von Marquis (l. c.) und Schumacher (l. c.), in welchen sie sich übersichtlich zusammengestellt findet, verweisen.

Da ich zu einer Jahreszeit arbeitete, in welcher die meisten Autoren ein drittes Formelement, die „Spindeln“, im Froschblute wahrgenommen hatten, so fahndete auch ich nach solchen, und es gelang mir, spindelförmige Zellen zu sehen, über die ich folgende Angaben machen kann.

Zum ersten Male bekam ich sie zu Gesicht im circulirenden Blute der Ende Mai frisch eingefangenen Frösche, darauf traf ich sie bei Junifröschen an; sehr zahlreich waren diese Spindeln im Blute der Julifrösche vertreten, aber auch im August waren sie gar nicht selten zu constatiren. Vereinzelt waren sie noch im September und Anfang October zu sehen. Es sind spindelförmige, an beiden Enden scharf zugespitzte oder auch länglich ovale Zellen von verschiedener Grösse und Durchsichtigkeit; einige sind sehr stark lichtbrechend, andere mehr blass. Der centrale Theil der Zelle wird von Körnchen eingenommen, die in Längsreihen geordnet, eine fein gestreifte Figur bilden, welche den Zellkern vorstellt, da um ihn gelegentlich ein Contour wahrgenommen werden kann. Zu beiden Seiten des Kernes bleibt ein feiner Protoplasmasaum übrig, der an die Zellperipherie heranreicht und homogen erscheint.

Diese Spindeln sind vollkommen farblos und nicht amöboid und kreisen im Blute manchmal zu 3–4 vereinigt. Sie scheinen die leichtesten Zellen des Froschblutes zu sein, was daraus zu schliessen ist, dass sie oft im Raudstrome der Capillaren, wo man sie am häufigsten antrifft, schon zu einer Zeit auftreten, wo kugelige weisse Zellen wegen des noch zu starken Stromes gar nicht oder nur vereinzelt gefunden werden. An die Wand geschleudert, gleiten sie mit ihrer Längsseite eine Strecke weit der Wand entlang, überschlagen sich, gleiten dann weiter, oder sie werden bald nach ihrem Anschlagen an die Wand wieder in den Strom hineingerissen. Sie bleiben aber auch manchmal dauernd haften, gewöhnlich mit der Spitze, viel seltener mit der Längsseite, in welchem Falle sie dann mit den Endothelzellen der Capillarwand leicht zu verwechseln sind. In 3 Fällen waren sie so zahlreich im Blute vertreten, dass sie nicht nur in den Capillaren, sondern auch in einigen grösseren Venen in 2–3 Reihen dachziegelförmig über einander aufgestellt und mit ihren Spitzen längs dem ganzen inneren Contour der Gefässwand festsitzen gesehen wurden. So weit würden meine Angaben mit denen Schumacher's über seine im Froschblute angetroffenen „spindelförmigen Elemente“ im Grossen und Ganzen übereinstimmen. Schumacher weicht dahin ab, dass er das Protoplasma des Zellkörpers fein granulirt sah, und dass er

in den grösseren elliptischen, wasserhellen Zellen nie einen Kern nachweisen konnte. Ausserdem berichtet er, dass er seine „Spindeln“ nicht im Blute der Mai- und Junifrösche, bei Julifröschen nur ein einziges Mal, im August ausserordentlich häufig und an Zahl abnehmend noch im September und October gesehen hat.

Löwit¹⁾ stellte durch zahlreiche Versuche fest, dass die Spindeln sowohl innerhalb der Gefässe als auch extra corpus oft in die Rundform übergehen und in dieser Gestalt erst durch die Gefässwand treten; daher könne der Umstand, dass man niemals im entzündeten Mesenterialgewebe eine Spindel vorfindet, nicht als Beweis dafür angesehen werden, dass die Spindelzellen nicht auswandern. Sie wandern erst dann aus, wenn der Uebergang in die kugelige Form erfolgt ist.

Aus eigener Anschauung kann ich die Angaben Löwit's insofern bestätigen, als ich mehrere Mal, nach längerer Beobachtungszeit, von den mit der Spitze an der Gefässwand, namentlich der langsam strömenden Capillaren, haftenden Spindeln einige allmählig die Kugelform annehmen sah. Die umgewandelte Zelle erscheint dann doppelt und scharf contourirt derart, dass der eine Contour den dunklen, fein granulirten Kern begrenzt, der andere den Zelleib; zwischen beiden Contouren bleibt ein ganz schmaler, stark lichtbrechender Protoplastastreifen übrig, der homogen zu sein scheint. Ob die Zelle auswanderte, konnte nicht eruiert werden. — Vermischt man einen frischen, einem eröffneten Gefäss oder dem Herzen entnommenen Blutstropfen mit einer 0,5%-igen Kochsalzlösung und bringt ihn möglichst rasch unter das Mikroskop, so kann man sich auch hier von der Existenz der Spindeln überzeugen, wenn auch ihre Zahl im Verhältniss zu den runden weissen Blutzellen hier bedeutend geringer ist, als im circulirenden Blute, und auch hier, unter dem Deckglase, nehmen einige von ihnen die Rundform an. Bei der weiteren Beobachtung der spindelförmigen Elemente im strömenden Blute fiel es mir auf, dass sie beständig in den engeren Capillaren in grösserer Anzahl anzutreffen waren, als in den weiteren, obgleich doch in den letzteren Gefässen in der Zeiteinheit ein grösseres Blutquantum durchströmt, als in den ersteren. Es machte den Eindruck, als ob die Zahl der Spindeln sich in den feinen und feinsten Haargefässen auf irgend eine Weise vermehre, und ich vermuthete daher, dass spindelförmige Zellen durch Umwandlung aus den runden weissen Blutkörperchen entstehen, vielleicht bedingt durch den Einfluss der Stromverhältnisse in den Capillaren. Für meine Vermuthung fand ich bald eine Stütze in der folgenden Erscheinung: Mündet eine Capillare in die

1) Wiener akad. Sitzungsbericht, Bd. 88, Abth. III, Archiv f. experim. Pharmakologie u. Pathologie, Bd. 24, p. 192.

Convexität einer U-förmig gebogenen Capillare ein, so entsteht an der Einmündungsstelle in Folge des Zusammentreffens zweier in entgegengesetzter Richtung laufender Ströme eine Wirbelbewegung des Blutes. Kommen nun die Leukocyten, sei es aus dem linkerseits befindlichen Schenkel der U-förmigen Capillare, sei es aus der in die letztere einmündenden geraden Capillare, bis zu dieser Stelle an, so werden mehrere von den Ankömmlingen an die der Einmündungsstelle gegenüberliegende Wand der U-Capillare geworfen und erleiden hier folgende Veränderungen: Durch den an sie von der geraden Capillare her vorbeifliessenden Strom einerseits und durch den von der gekrümmten Capillare her kommenden Strom andererseits werden sie zusammengedrückt, spitzen sich an beiden Enden ab, nehmen die Spindelgestalt an und bleiben mit der Spitze so lange an der Wand haften, bis sie schliesslich mit dem Strom fortgeschwemmt werden. Ob sie die Spindelform für die Dauer beibehalten, liess sich wegen der starken Strömung nicht feststellen. Ferner kann man in Capillaren, in welchen sich weisse und rothe Blutkörperchen circumscribt an einer Stelle festgesetzt haben, so dass das Lumen des Gefässes bis auf einen schmalen Weg obturirt ist, an den durch diese verengte Stelle sich hindurchzwängenden Blutkörperchen folgendes wahrnehmen: Die rothen Blutkörperchen haben sich auf die Kante gestellt, die weissen erscheinen in ihrer Queraxe verschmälert und haben dementsprechend an Länge zugenommen; sie sind oval gestreckt mit abgerundeten Enden und behalten diese Form, wovon ich mich mit Sicherheit überzeugen konnte, längere oder kürzere Zeit bei.

Mit dem eben Geschilderten will ich nicht etwa die Behauptung aufstellen, dass sämtliche, im Froschblute vorkommenden Spindelelemente aus den runden weissen Zellen hervorgehen, sondern nur auf die Möglichkeit eines solchen Ueberganges*) und auf die beobachteten Thatsachen hingewiesen haben.

*) Anmerkung. Löwit (l. c. p. 212) constatirte nach Injectionen von in 10%-iger Kochsalzlösung suspendirtem Milzsafte in die Blutbahn des Frosches eine beträchtliche Zunahme der Spindelzellen und zieht den Schluss, „dass es gewisse, ursprünglich runde Zellen (kleine einkernige Leukocyten) sind, welche innerhalb des Blutes die Spindelform annehmen, und welche dann innerhalb und ausserhalb der Gefässbahn wieder zur Kugelform zurückkehren können“.

Specieller Theil.

I. Versuche mit Schwermetallen.

a. Eisen.

Es wurden im Ganzen 20 Versuche angestellt, um den Einfluss des Eisens auf den Emigrationsprocess zu prüfen. In 18 Fällen bediente ich mich des von Dr. Hornemann in Halle erfundenen und dargestellten Ferrum oxydatum saccharatum solubile, dessen grosse Vorzüge von Stender¹⁾, Samojloff²⁾ und Lipski³⁾ hervorgehoben werden. Von einem 10% Fe₂O₃ enthaltenden Präparat wurde eine 10%-ige Lösung hergestellt, so dass ich in 1 cem. der Lösung 0,1 Substanz, oder 0,01 Eisenoxyd (Fe₂O₃) = 0,007 Fe hatte. Davon erhielten die Frösche kürzere oder längere Zeit vor Beginn des Versuches 1–1½ cem. (= 7–10,5 mg. Fe) subcutan injicirt. In drei Fällen wurde in gleichen Dosen die von Schmiedeberg entdeckte und von ihm mit „Ferratin“ benannte organische Eisenverbindung, die 6% Eisen enthält, angewandt. Es stand zu erwarten, dass das im Blute circulirende, gelöste Eisen die weissen Blutkörperchen zum Durchtritt in die Gewebe unfähig machen würde, sobald sie sich — wie das von Samojloff für sehr wahrscheinlich gehalten wird — mit dem mit ihnen in Contact kommenden Eisen beladen sollten. Der folgende Versuch möge die Wirkung des Eisens auf den Emigrationsvorgang illustriren.

Versuch I vom 10. V. 1894.

Einem mittelgrossen, männlichen Frosche wird am 9. V. um 8 Uhr Abends 7 mg. Hornemann's Zuckereisen in den Rückenlymphsack injicirt. Am 10. V. 8 Uhr Abends: Curareinjection und Aufspannung.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
10 50	Darmschlinge stark hyperämisch und geschwellt. Mesenterium mässig mit Capillaren versehen. Arterien und Venen stark erweitert, Strom beschleunigt, doch so, dass man seine Richtung erkennen kann. Ausgiebige pulsatorische Locomotion einiger Arterien. Capillarcirculation verschieden stark: in einigen reissend schnell, in

1) Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, 1891, Bd. VII, p. 100.

2) Ibidem, 1893, Bd. IX, p. 1.

3) Ibidem, 1893, Bd. IX, p. 62.

*) Z. = Versuchszeit; P. = Puls.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
		anderen langsam, in letzteren lassen sich die einzelnen Blutkörperchen mit Leichtigkeit von einander unterscheiden.
11	48	Lichtung der Gefässe vielleicht etwas enger, Strom unbedeutend langsamer. In den grossen und kleineren Venen erscheinen im Randstrome zahlreiche Leukocyten, von welchen nur einige wenige dauernd haften bleiben, die meisten rollen eine Strecke weit der Wand entlang und werden in den Strom fortgerissen. In den langsam fliessenden Capillaren haben sich recht viele weisse und wenige rothe Blutkörperchen festgesetzt. Die weissen sind amöboid und beginnen durchzutreten.
12	48	Weite der Gefässe und Strom unverändert. Im Randstrom der Venen hat sich die Zahl der festsitzenden weissen Zellen stark vermehrt. Am äusseren Contour der Venenwand sind Vorbuchtungen derselben wahrzunehmen und auch schon mehrere auf dem Durchtritt begriffene weisse Blutkörperchen zu sehen. Viele Capillaren mit Leukocyten vollgepfropft, recht viele derselben liegen mit dem grössten Theil ihres Leibes ausserhalb des Gefässes. Beginn der Diapedese.
1	45	Venen weiter, Arterien etwas enger, Strom langsamer; in den Arterien ist derselbe deutlich rhythmisch geworden. Die Randschichten sind sehr schön, und erfolgt die Emigration sehr lebhaft aus Venen und Capillaren. Aus letzteren hat sich die Diapedese verstärkt. Leukocyten amöboid.
2	46	Status idem. Emigration und Diapedese überall in Gang. In der Nachbarschaft der Venen, und in den von den Capillaren begrenzten Gewebsmaschen hat sich mittlerweile eine reichliche Anzahl von lebhaft wandernden weissen Zellen angesammelt.
4	44	Strom langsamer; in den Arterien ist die systolische Beschleunigung und die diastolische Verlangsamung der Welle sehr deutlich. In den Venen, wo die Contouren der rothen Blutkörperchen kenntlich werden, sind die Randschichten noch stärker. Bei der Einstellung des Tubus auf die obere Wand einer Vene sieht man durch die Blutsäule hindurch, wie die Innenwand mit dicht an einander gedrängten Leukocyten wie gepflastert erscheint. In vielen Capillaren fliesst die Blutsäule träge, doch nirgends sind stasirte Haargefässe zu finden. Die Emigration nimmt rapid zu, Diapedese vermehrt. Das Mesenterium mit Leukocyten durchsetzt, wodurch es sich an einzelnen Stellen zu trüben anfängt.
5	44	Arterien und Venen weiter, Strom langsamer; die systolische Acceleration des arteriellen Stromes deutlicher als zuvor; in den Venen sind jetzt die Contouren der rothen Blutkörperchen kenntlicher geworden. Einige Capillaren in Stillstand, in anderen bewegen sich die Blutkörperchen nur noch sehr langsam fort, in wiederum anderen ist die Circulation sehr befriedigend. Die Emigration nimmt immer zu, ebenso die Diapedese, und das Gekröse trübt sich mehr. Von den emigrierten Zellen sind viele zerfallen.
6	46	In der Gefässlichtung keine Veränderung, Strom stärker. Auf dem Mesenterium schwimmen amöboid veränderte Leukocyten. Einige Capillaren durch dichte Leukocytenhaufen fast ganz verdeckt; die Contouren der grossen Gefässe stellenweise verschleiert.
7	48	Status idem. Die diapedesirten rothen Blutkörperchen liegen zu Gruppen vereinigt zu beiden Seiten der Capillaren oder sind in einer Reihe den letzteren entlang aufgestellt. Das Gekröse mehr getrübt. Der Frosch beginnt auf Reize zu reagiren.
8	52	Gefässe anscheinend enger, Strom plötzlich lebhaft geworden, wo-

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
----	----	-------------------------

		durch die in den Randzonen der Venen befindlichen weissen Blutkörperchen zum Theil fortgerissen werden. Das Mesenterium von Leukocyten stark durchsetzt, durch welche noch mehr Capillaren fast vollkommen undurchsichtig geworden, und einige grosse Gefässe stark verschleiert sind. Die Darmschlinge stark injicirt und hochgradig ödematös geschwellt. Nach Entspannung des Gekröses bleibt auf dem Objectglase eine Exsudatschicht zurück, welche aus stark amöboid veränderten und lebhaft sich bewegenden weissen Blutkörperchen, einigen rothen und aus Detritus besteht.
--	--	---

Ein dem Herzen des getödteten Thieres entnommener Blutstropfen, mit physiologischer Kochsalzlösung vermengt, zeigt keine Abweichungen von der Norm. Die rothen und weissen Blutkörperchen vollkommen intact.

Wie aus dem Protocoll dieses Versuches klar hervorgeht, ist die Auswanderung eine recht copiose gewesen, und hat die injicirte Eisenmenge im Verhältniss von ca. 1 : 6428 des Körpergewichtes nicht den geringsten Einfluss auf die Lebensfähigkeit der weissen Blutkörperchen ausgeübt. (Auch die in einigen der anderen Versuche verwendete grössere Eisenmenge, wie 1 : 3809 des Körpergewichtes, vermochten die Leukocyten nicht zu lähmen).

Von den Nebenwirkungen des Eisens war hier eine fast anhaltende Dilatation der Arterien und Venen zu constatiren, welche wahrscheinlich auf eine periphere Gefässlähmung beruht, wie eine solche nach Eiseninjectionen an Warmblütern (Katze) von Hans Meyer¹⁾ und F. Williams¹⁾ experimentell nachgewiesen worden ist. Die Gefässerweiterung, hervorgerufen durch vasomotorische Innervationsstörungen, und die in Folge derselben möglicherweise eintretende vermehrte Durchlässigkeit der Gefässwand könnte uns die reichliche Diapedese und die starke ödematöse Schwellung der Darmschlinge erklären.

Was die übrigen 16 Versuche mit dem Hornemann'schen Eisenpräparat anlangt, so blieb in keinem Falle die Auswanderung aus, nur unterschied sie sich natürlich in quantitativer Hinsicht. Erweiterung der Gefässe war in 10 Fällen constant eingetreten, in 6 Fällen zeigten die Gefässe ein ganz unbestimmtes Verhalten. Darmschwellung war fast immer vorhanden. Die Herzkraft wurde in keinem Falle durch das einverleibte Eisen in den angegebenen Dosen merklich alterirt, und die geringen Schwankungen der Pulszahl, wie sie sich in

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1881, Bd. 13, p. 79.

dem angeführten Versuche und in noch einigen anderen zeigten, sind entschieden auf die Curarewirkung zurückzuführen, denn mit dem Nachlassen der letzteren stieg sofort die Pulsfrequenz. Somit kann ich die Befunde von H. Meyer und F. Williams, dass das Froschherz nach subcutaner Eiseninjection von 5—10 mg. auch nach eingetretener completer Lähmung (durch das Eisen) des Thieres „noch stundenlang regelmässig und ohne irgend ein Zeichen von Paralyse fort schlägt“, vollkommen bestätigen.

Die 3 Versuche, mit dem Schmiedeberg'schen Ferratin ausgeführt, stimmten im Allgemeinen mit den vorigen überein.

Mikrochemischer Nachweis des Eisens. Als ich mich durch mehrere Versuche davon überzeugt hatte, dass das Eisen in keiner Weise den Durchtritt der weissen Blutkörperchen durch die Gefässwand beeinträchtigt, ging ich an die Lösung der mir von Prof. Kobert nun gestellten Frage: saugen die Leucocyten dieses Metall an, oder thun sie es nicht?

Zum Nachweis des Eisens diente mir die von Quincke¹⁾ angegebene Schwefelammonium-Reaction, hauptsächlich aber die Perls'sche²⁾ Berlinerblau-Reaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure. Die letztere Reaction wurde schon von Virchow³⁾ mit der Asche einer pigmentirten Geschwürsnarbe ausgeführt, um zu prüfen, ob dieselbe Eisen enthält. Mikro- und makrochemisch an thierischen Gewebstheilen kam sie erst — wie aus der einschlägigen Literatur zu erschen ist — durch Grohe⁴⁾ zur Anwendung. Mit dieser Reaction hat Grohe den Eisengehalt in pseudomelanämischen schwarzen Färbungen nachgewiesen, welche hauptsächlich aus Schwefel-eisen, entstanden durch Verbindung des beim Fäulnissprocesse freigewordenen Eisens mit Schwefelwasserstoff, Ammonium etc., bestehen sollen. Kritisch beleuchtet und in ihrer Anwendungsweise zu mikroskopischen Zwecken ausführlicher beschrieben, findet sich diese Reaction bei Perls. Dieser Autor hat mit Hilfe von Ferro- oder Ferrocyankalium und Salzsäure das braune, gelbe „körnige“ Pigment, notorisch hämatogenen Ursprungs, (in der Folgezeit von Neumann⁵⁾ als Hämosiderin bezeichnet) durchgehends eisenhaltig gefunden, während das „krystallinische“ Blutpigment (Hämatoidin) und Pigmente

1) Quincke, Ueber Siderosis, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 25 und 27, 1880, pp. 580 resp. 193.

2) Virchow's Archiv, Bd. 39, 1867, p. 42.

3) Ibidem, Bd. 1, 1847, p. 409.

4) Ibidem, Bd. 20, 1861, p. 306.

5) Ibidem, Bd. 49, 1870, p. 66.

nicht hämatogenen Ursprungs, wie aus Gallenfarbstoff, Fett resp. Eiweissstoffen, nie eine Reaction gaben. Seitdem haben alle Autoren, wie Langhans¹⁾, Neumann²⁾, M. B. Schmidt³⁾, in der Regel die Perls'sche Reaction angewandt. Zum Nachweis der Eisenresorption in thierischen Organen wurde sie von R. Schneider⁴⁾, Stender (l. c.), Somojloff (l. c.) und Lipski (l. c.) benutzt. Diese Autoren geben einstimmig der Berlinerblau-Reaction den Vorzug vor der Schwefelammonium-Reaction, namentlich zur Herstellung mikroskopischer Dauerpräparate.

Bei meinen Untersuchungen verfuhr ich folgendermassen: Nach Beendigung eines Auswanderungsversuches wurde das entzündete Mesenterium mit dem daran befindlichen Darmstück über einem Korkring gespannt, mittelst feiner Nadeln befestigt und mit der Scheere vom Frosch abgetragen. Der in der Bauchhöhle noch übriggebliebene Darm mit dem Magen saamt Oesophagus und Mundschleimhaut wurde abpräparirt und makrochemisch mit Schwefelammonium oder mit Ferrocyankalium + HCl untersucht. Das aufgespannte Mesenterium, in Aq. destill. abgespült, kam auf eine halbe Stunde und noch länger in eine 1,5%-ige Ferrocyankaliumlösung, sodann auf eine Minute in eine 0,45%-ige Salzsäurelösung. Der Verlauf der Reaction liess sich in fast allen Fällen schon mit unbewaffnetem Auge verfolgen. Nach Entfernung des Präparats aus der letzteren Lösung und gründlichem Abspülen in Aq. destill. wurde es behufs Härtung in Alkohol gethan: einige Mal kamen die Präparate vorher auf 12—18 Minuten in eine 4%-ige Formalinlösung (4,0 Formaldehyd: 100,0 physiologischer Kochsalzlösung). Das gehärtete Präparat wurde entspannt, und das Mesenterium an der Darminsertion vorsichtig abgetragen und in Ol. Origani und Canadabalsam conservirt.

Mikroskopischer Befund. Im Nachstehenden gebe ich die objective Beschreibung eines der mikroskopischen Präparate, dessen bildliche Darstellung demnächst an einem anderen Orte veröffentlicht werden wird. Im Mesenterialgewebe zu beiden Seiten des Gefässes (einer grossen Vene) befindet sich eine grosse Anzahl ausgewanderter Leukoeyten, von welchen ein grosser Theil blau gefärbt ist. Die Intensität und die Vertheilung der Färbung ist verschieden: mehrere Zellen

1) Virchow's Archiv, Bd. 111, 1888, p. 25.

2) Ibidem, Bd. 115, 1889, p. 397.

3) Rob. Schneider, Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abdruck aus den Abh. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888. -- Derselbe, Neue histol. Untersuchungen über die Eisenaufnahme des Proteus. Sitzungsber. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin. Bd. 36, 1890.

sind intensiv und diffus gefärbt, so dass sie als fast schwarze, kreisrunde Körperchen von verschiedener Grösse erscheinen, je nachdem sie der Kategorie der grossen oder kleinen Leukocyten angehören; in anderen Zellen ist die Färbung weniger gesättigt und körnig; unter diesen finden sich solche, deren Kern oder Kerne stark tingirt sind, während das Zellprotoplasma nur schwach gefärbt ist. Wiederum finden sich in reichlicher Anzahl Gebilde von verschiedener Form und Grösse, welche sich aus feinen, gefärbten Punkten zusammensetzen; die einen sind amöboid gestaltet, die anderen sind rund oder länglich oval mit mehr weniger scharfen Contouren. Unter den letzteren Gebilden weisen mehrere eine lichte Zone auf. Die Gefässwand ist schwach diffus gefärbt, und zwar betrifft die Färbung hauptsächlich die Adventitia, viel weniger die Muscularis und Intima. In der Wand und am äusseren Contour derselben sieht man gefärbte, auf der Auswanderung stecken gebliebene Leukocyten. Der Inhalt dieses Gefässes ist bis auf eine geringe Zahl gefärbter Leukocyten im Ganzen ungefärbt. Das Mesenterialgewebe selbst und die in demselben vorhandenen rothen Blutkörperchen sind nicht blau gefärbt.

Dieses eben skizzirte Bild wiederholt sich, mit nur einigen geringen Abweichungen, an sämtlichen venösen Gefässen aller Präparate. Die Abweichungen beziehen sich auf den Gefässinhalt, welcher in einigen Gefässen diffus gefärbt ist, auf die Zahl der in der Blutbahn befindlichen, blaufärbten Leukocyten, auf die Stärke der Färbung der Gefässwände und der einzelnen Schichten derselben. An einigen Präparaten markirt sich in auffälliger Weise eine dem äusseren Contour der Adventitia der Gefässe dicht anliegende schmale verfärbte Zone, welche sich aus einer fast continuirlichen Reihe von bald länglich ovalen und breiteren, bald mehr spindelförmigen und schmälere Anschwellungen und Verjüngungen zusammensetzt. Die Anschwellungen lassen sich als aus einzelnen, feinen, blautingirten Körnchen und Pünktchen bestehend erkennen.

Zur Controlle der Berlinerblau-Reaction wurden einige entzündete Mesenteria mit Schwefelammonium-Alcohol (aa.) behandelt. Die Reaction wollte mir anfangs nicht gelingen, weil die Präparate — wie es sich später erwies — zu kurze Zeit (einige Minuten) der $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ -Wirkung ausgesetzt waren. Nach längerer, einige Stunden während der Einwirkung des Reagens konnten aber ganz analoge Bilder erhalten werden. Natürlich wird das zarte Mesenterialgewebe dadurch stark angegriffen, und die Bilder sind bei Weitem nicht so deutlich, wie bei der Ferrocyankalium + HCl - Reaction. Ausserdem lassen sich die mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ behandelten Präparate, wie schon Quincke, Stender und Samojloff mit Recht bemerken,

für die Dauer nicht conserviren. Einen resp. zwei Tage nach geschehener Conservirung des Präparats in Canadabalsam sind die schön geschwärzt gewesenen Leukocyten vollständig abgeblasst, wahrscheinlich in Folge einer Oxydation des Schwefel-eisens zu schwefelsaurem Eisen. Eine Schwarzfärbung der Leukocyten des circulirenden Blutes durch $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ trat, wie an einem dem Herzen entnommenen Blutstropfen festgestellt wurde, nur in 2—3 Fällen deutlich ein. Zur weiteren Controlle wurde an dem in Entzündung versetzten Mesenterium nicht injicirter Frösche die Perls'sche Reaction ausgeführt. Absichtlich liess ich diese Gekröse mehrere Stunden in der Ferrocyankalium- und 5—10 Minuten in der Salzsäurelösung liegen, um den Einwand zu beseitigen, dass meine gefärbten Präparate Kunstproducte darstellen, entstanden durch Einwirkung des Ferrocyankali auf die Salzsäure. Die Mesenteria normaler Frösche blieben trotz des längeren Verweilens in den Agentien ungefärbt, mit Ausnahme einiger discreter, ganz unregelmässiger, zufälliger, blauer Niederschläge und einer leichten, kaum wahrnehmbaren diffusen Verfärbung einiger Gefässwände.

Als Beweis dafür, mit welcher Correctheit die Reaction an eisenhaltigen, mikroskopischen Präparaten erfolgt, führt Perls (l. c. p. 43) Folgendes an: „Man kann an den wie angegeben behandelten Häutchen (von Blutpigment durchsetzten) durch Alkalien augenblicklich die blaue Färbung schwinden machen (durch Zersetzung des „Berlinerblau“ in Eisenoxyd und Ferrocyankalium), dann durch erneuerte Behandlung mit Ferrocyankalium und HCl wiederum dieselbe Färbung herstellen und dieses Auswaschen und Färben, wie es scheint, ad infinitum wiederholen.“ Noch bei der zum 30. Mal auf diese Weise wiederholten Färbung erhielt Perls genau dieselbe präcise Anordnung der blauen Niederschläge, wie bei der ersten Färbung.

Dieses Experiment habe ich an einem „entzündeten“, gehärteten, eisenhaltigen Mesenterium wiederholt; nach der zehnten Auswaschung und Färbung waren dieselben Bilder, nur ein wenig schwächer gefärbt, und an denselben Stellen, wie nach der ersten Färbung, localisirt zu constatiren.

Deutung des mikroskopischen Befundes. Fassen wir das gesammte Bild in's Auge, so sehen wir sowohl innerhalb als auch ausserhalb der Gefässe, sowie in deren Wänden blaugefärbte Gebilde auftreten, die, was Form und Grösse betrifft, keinen Zweifel darüber aufkommen lassen, dass wir es hier mit eisenhaltigen Leukocyten zu thun haben. Wie ferner aus der verschiedenen Grösse der einzelnen gefärbten Leukocyten und der in einigen in prägnanter Weise hervortretenden Kerne zu ersehen ist, sind sowohl die grossen

als auch die kleinen Zellen mit Eisen beladen. Die erwähnten amöboid gestalteten und gefärbten Gebilde stellen mit grösster Wahrscheinlichkeit eisenhaltige Leukocyten in ihrer amöboid veränderten Form dar; die mehr weniger scharf contourirten, runden und länglich ovalen, feinkörnigen Gebilde repräsentiren allem Anscheine nach zerfallene oder in Zerfall begriffene weisse Blutkörperchen. Die feinkörnigen Figuren mit centraler, lichter Zone können als Leukocyten aufgefasst werden, deren peripher gelegene Theil des Protoplasma mit Eisenkörnern angefüllt ist, während der central gelegene noch eisenfrei ist. Das Auftreten des Eisens in den Leukocyten in Form von Körnern darf auf die körnige Structur des Leukocytenprotoplasma zurückgeführt werden: das gelöste Eisen wird von den weissen Blutkörperchen aufgesaugt, niedergeschlagen und an die Granula gebunden. — Für die erwähnte schmale Verfärbung an der Aussenfläche der Gefässintima konnte eine sichere Deutung nicht gegeben werden; möglicherweise entspricht sie dem perivascularären Lymphraum, in welchem eine Anhäufung eisenhaltiger Leukocyten stattgefunden hat.

b. **Blei.**

Nach Beendigung der Eisenversuche erschien es von Interesse, zu prüfen, wie sich die anderen Schwermetalle den Leukocyten bezw. dem Emigrationsprocesse gegenüber verhalten. Es wurde zuerst das Blei gewählt und als Salz das Pb-Haemoglobinat. Die in dieser Absicht ausgeführten 6 Versuche ergaben ein negatives Resultat, daher sei hier nur ein Versuch mitgetheilt.

Versuch 2 vom 8. VI. 1894.

Starker männlicher Frosch, 48 g. schwer, erhält um 9 Uhr Abends den 7. VI. 0,5 ccm. einer Pb-Haemoglobinatlösung (= 7,25 mg. PbO) in den Rückenlymphsack injicirt. 9 Uhr den 8. VI.: Schwache Curareinjection (mit der Hälfte der gewöhnlichen Dosis). 10³/₄ Uhr: Blutlose Präparation.

11 Uhr: Aufspannung.

Z. P.

Beobachtungsergebnisse.

- 11 54 Darmschlinge wenig geschwellt, aber stark injicirt, Mesenterium reichlich durch Capillaren vascularisirt. Arterien stark erweitert, Venen bedeutend enger, Capillaren im Allgemeinen weit. Arterienstrom rhythmisch, Venen — beschleunigt, Blutsäule dunkel. In den Venen hatte kein einziger Leukocyt, in den Capillaren mit langsamer Strömung haften die Leukocyten sehr leicht, und nach einigen Minuten beginnen sie schon zu emigriren; in mehreren Capillaren sind rothe Blutkörperchen fixirt. Leukocyten lebhaft.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
12 42	Arterien nur wenig enger, Venen wie zuvor, Strom langsamer. In den Venen sehr mässige Randstellung, directe Durchtritte nur ganz vereinzelt zu sehen. Aus den Capillaren hat die Emigration zugenommen. Beginn der Diapedese.
1 42	Alles unverändert. Aus den Capillaren nimmt die Emigration immer mehr zu, auch die Diapedese macht aus einigen Capillaren Fortschritte. Leukocyten amöboid.
2 44	Status idem. Viele Capillaren sind mit festsitzenden weissen Blutkörperchen vollgestopft, so dass der Strom sich nur noch mit Mühe durch sie hindurchzwängt. Die ausgetretenen Leukocyten bewegen sich im Gewebe sehr lebhaft weiter. Aus den Venen treten die Leukocyten immer noch vereinzelt aus.
3 44	Status idem.
4 44	Einige Arterien ad maximum erweitert, und in diesen hat sich die Circulation stark verlangsamt; systolische Acceleration des Stromes sehr deutlich; die Blutwelle fliesst sehr langsam aus. In den Venen, deren Lichtung immer noch eng und der Strom noch immer beschleunigt ist, hat sich die Randstellung nicht verstärkt; von den ankommenden Leukocyten werden die meisten fortgerissen. In der Nachbarschaft der Venen ist daher nur eine geringe Zahl emigrirter weisser Blutkörperchen zu sehen. Aus den Capillaren treten sie sehr schnell durch und sammeln sich in den angrenzenden Gewebemaschen an; die Diapedese macht Fortschritte. Das Gekröse im Ganzen und Grossen noch durchsichtig.
5 42	Arterien unverändert. Venenbett etwas weiter, Strom langsamer. Die Leukocyten haften jetzt leichter, so dass die Randstellung sich verstärkt hat. Am äusseren Contour der Venenwände sind jetzt bedeutend mehr emigrirende Leukocyten wahrzunehmen. Fast sämtliche Leukocyten amöboid und der Structur nach vollkommen normal.
6 52	An der Lichtung der Arterien und Venen keine Veränderung, Strom hin und wieder unregelmässig; die systolische Beschleunigung desselben deutlich, aber schwach. Starke Zunahme der Emigration aus den Capillaren, in deren Umgebung das Mesenterialgewebe von Leukocyten durchsetzt ist und sich zu trüben beginnt; auch aus den Venen vermehren sich die emigrirenden Zellen.
7 56	Arterien unverändert, Venen weiter; Randstellung reichlicher und verstärkter Durchtritt der Leukocyten. Zunahme der Diapedese aus einigen Capillaren. Auf der Oberfläche des Mesenterium recht viele durchgetretene weisse Zellen.
8 50	Status idem. Strom unregelmässig und langsamer. In einigen Capillaren steht das Blut still, in den übrigen fliesst es noch sehr befriedigend. Die Emigration nimmt immer mehr zu, so dass das Mesenterium an mehreren Stellen getrübt ist, und die an diesen Stellen verlaufenden Capillaren und kleineren Venen verschleiert sind. Die Contouren der grossen Gefässe noch sehr deutlich. Die Leukocyten durchweg, sowohl innerhalb als ausserhalb der Gefässe, amöboid; runde sind nur in geringer Zahl anzutreffen.

Nach der Entspannung wird dem Herzen des Thieres ein Tropfen Blut entnommen, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und mikroskopisch untersucht. Die gefärbten sowie ungefärbten Blutkörperchen zeigen keine Abweichungen von der Norm.

Aus diesem Versuche ist vor Allem zu ersehen, dass die injicirte Bleidosin im Betrage von 1:6620 des Körpergewichtes

(grössere Dosen können den Thieren nicht beigebracht werden, da sie schon nach dieser Dosis (7,25 mg.) mehrere Stunden lang fast reactionslos verharren) die vitalen Functionen der weissen Blutkörperchen nicht im mindesten beeinflusst hatte. Wohl aber hat das Blei in diesem Falle eine Herabsetzung der Herzkraft und Veränderungen an der Blutbahn hervorgerufen: beträchtliche, anhaltende Dilatation der Arterien und Stromverlangsamung, starke, andauernde Venenverengung und eine damit verknüpfte erhebliche Strombeschleunigung. Die Erscheinung, dass die Circulation in verengten Venen beschleunigt, in erweiterten Arterien verlangsamt wird, ist am „entzündeten“ Mesenterium sehr häufig zu beobachten. Die Strombeschleunigung hat die Randstellung und das dauernde Haftenbleiben der weissen Blutkörperchen in den engen Venen fast unmöglich gemacht, wodurch natürlich die Emigration aus den Venen längere Zeit (bis 5 h., s. Protocoll) stark gehemmt wurde. Dass eine Strombeschleunigung das Zustandekommen einer Randstellung vereitelt, haben Thoma, Appert u. A. durch zahlreiche Versuche demonstriert. Aus dem Verhalten der Blutbahn: Venenverengung, Beschleunigung der Circulation, also Verhältnissen, wie sie denen bei der Entzündung obwaltenden gerade entgegengesetzt sind, schliessen zu wollen, dass dem Blei eine specielle Einwirkung auf die Gefässwand zukomme, verbieten die übrigen 5 Bleiversuche. In diesen Fällen zeigten die Gefässe nichts Charakteristisches. Die Auswanderung vollzog sich wie gewöhnlich, und die Leukocyten blieben intact.

Auch nach jedem Bleiversuch wurde das entzündete Mesenterium mikroskopisch untersucht. Als Reagens wurde H_2S oder $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ gebraucht, worin das in derselben Weise, wie beim Eisen, aufgespannte Gekröse eine halbe Stunde und noch länger zu liegen kam. In keinem Falle liess sich eine Schwärzung der weissen Blutkörperchen nachweisen. Wir werden hier noch zwei Schwermetalle kennen lernen, die sich in dieser Hinsicht dem Pb ähnlich verhalten und sich also vom Eisen unterscheiden.

c. **Kupfer.**

Wegen der hohen Giftigkeit dieses Metalls konnten den Thieren nur ganz minimale Gaben beigebracht werden, so dass der Gang der Versuche dadurch wesentlich beeinflusst wurde. Zur Injection bediente ich mich einer Lösung von weinsaurem CuO -Natron, eines Präparates, welches auch von Harnack¹⁾,

1) Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtlichen Chemie, Toxikologie und Hygiene von Dr. A. Tschirch. Stuttgart, 1873.

Tschirch¹⁾, Klemmner²⁾ bei ihren Untersuchungen Verwendung fand. Anfangs wurden den Fröschen 4 mg. CuO injicirt; es erwies sich bald, dass diese Dosis zu hoch gegriffen war. Nach Verabreichung von 2 mg. gingen sie im Verlaufe von einigen Stunden zu Grunde, nach 1 mg. wurden sie sehr geschwächt und erholten sich auch in der Folge nicht, sondern gingen 2—4 Stunden nach der Operation (ohne vorhergehende Curareinjection) zu Grunde. Es gelang mir daher nur 2 Präparate zu erhalten, an welchen im Verlauf des einige Stunden fortgesetzten Versuches wenige Zellen aus den Gefässen ausgewandert waren. Das eine Mesenterium wurde mikrochemisch mit Ferrocyankalium + HCl behandelt, das zweite mit H₂S. In keinem der beiden Präparate gelang es an den Leukocyten eine Kupferreaction hervorzurufen, da die Cu-Menge eben viel zu gering war, um mikroskopisch wahrnehmbare Veränderungen hervorzurufen. Welchen Einfluss das Kupfer auf den Emigrationsprocess ausübt, konnte unter den erwähnten Verhältnissen natürlich nicht eruiert werden.

d. Quecksilber.

Zu den 17 mit Quecksilber ausgeführten Versuchen wurde in 15 Fällen das Hydrargyrum salicylicum, in 2 Fällen das Hydrargyrum formamidatum benutzt. Als Lösungsmittel diente für das erstere Präparat eine 0,5%-ige NaCl-Lösung, für das letztere Aq. destill. In 9 Versuchen konnte unter dem Einfluss des subcutan injicirten Quecksilbers eine Beschränkung des Emigrationsprocesses erzielt werden, in 8 Versuchen fielen die Resultate negativ aus. Es werden hier 3 Fälle mitgetheilt, und über die anderen wird summarisch berichtet werden.

Versuch 3 vom 18. VIII. 1894.

Mittelgrosse, männliche Rana temporaria von 35,0 Gewicht.
Präparat mit sehr geringem Blutverlust hergestellt.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
10 50	Mesenterium mässig durch Capillaren vascularisirt; Darmsehlinge wenig geschwellt. Arterien mässig dilatirt, Venen weiter; Stromesrichtung in einigen Gefässen leicht zu erkennen, in anderen schwerer. Reichliche Randstellung in den Venen, aber noch keine directen Durchtritte wahrzunehmen. In den Capillaren hatten die Leukocyten noch schwer. In den Capillaren erscheinen hin und wieder

1) Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. Bd. III.

2) Zur Wirkung des Kupfers auf den thierischen Organismus. Dissert. Jurjew, 1894.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
h 1 50	spindelförmige, farblose Zellen. Die amöboiden Bewegungen der weissen Blutkörperchen wie sonst. Status idem. Aus Venen und Capillaren hat die Emigration begonnen; in den letzteren Gefässen sind einige rothe Blutkörperchen fixirt.
12 48	Lichtung der Arterien und Venen weiter, Stromgeschwindigkeit unverändert. Aus den Venen hat die Emigration stark zugenommen, aus den Capillaren nur um etwas. Injection von 2 mg. Hydrarg. salicylic. (Lösung 0,2:100,0 0,5%-iger NaCl-Lösung).
1 42	Arterien und Venen weiter, Strom langsamer. Capillarcirculation beschleunigt. Sämmtliche Blutgefässe stark gefüllt. Im Randstrom der Venen erscheinen die Leukocyten sehr zahlreich, werden aber bald leicht weggeschwemmt, weshalb auch die Randstellung abgenommen zu haben scheint. Die Emigration schreitet langsam fort. Die emigrirten Zellen lebhaft.
2 42	Arterien und Venen vielleicht etwas weiter, Strom langsamer: Randstellung zweifellos vermindert. In den Venen haften die Leukocyten sehr schwer, in den Capillaren so gut wie gar nicht. Die Emigration hat wenig zugenommen. Die im Gewebe ausgewanderten Zellen zeigen keine deutlichen Structurveränderungen.
3 40	Status idem. Die Emigration gar nicht verstärkt, nur sind wenige rothe Blutkörperchen aus einigen Capillaren diapedesirt. Mesenterium überall transparent. Die Leukocyten anscheinend dunkler als gewöhnlich und nicht mehr so lebhaft. Injection von 1 mg. Hydrarg. salicylic.
4 42	Arterienlichtung etwas enger, Venen-unverändert, Strom wie früher. Viele der emigrirten Zellen stellen ihre amöboiden Bewegungen ein, ziehen ihre Fortsätze zurück und runden sich allmähig ab. Von den an der Wand der Capillaren und kleineren Venen adhären den weissen Blutkörperchen zeigen nur einzelne deutliche amöboide Veränderungen. Die Emigration hat ganz minimal zugenommen. In den Capillaren, wo der Strom beschleunigt ist, haften mehr gefärbte als ungefärbte Blutkörperchen.
5 36	An der Gefässlichtung keine Veränderung: Strom langsamer, Blutsäule dunkel. In den Venen ist die Randstellung fast aufgehoben. In den meisten Capillaren haftet kein einziger Leukocyt mehr. Die ausgewanderten Zellen sind zum grössten Theil in der nächsten Umgebung der Gefässe liegen geblieben, nur wenige Zellen zeigen Form- und Ortsveränderungen. Die Contouren sämmtlicher Gefässe haarscharf, das Mesenterium schön hell, ohne trübende Einlagerungen.
6 40	Arterien und Venen enger, Strom unverändert. Einige Capillaren in Stase, in allen übrigen Haargefässen hat sich die Circulation stark verlangsamt, und in diesen beginnen die Leukocyten dauernd haften zu bleiben.
8 46	Status idem. Strom etwas stärker. In den Venen und Capillaren haften jetzt die Leukocyten leichter, emigriren aber noch sehr langsam und ohne deutliche Formveränderungen. Die Emigration hat unbedeutend zugenommen, die Diapedesis hat sich verstärkt. Manche Leukocyten sowohl innerhalb als ausserhalb der Gefässe auffallend dunkel. Mesenterium noch völlig klar, Darmschlinge wenig geschwollen. — Von 8—11 h. wird die Beobachtung unterbrochen, und das Präparat unter dem Berieselungsapparat stehen gelassen.
11 56	Das Lumen der grossen Gefässe unverändert, Strom stärker. Die Emigration hat nur geringe Fortschritte gemacht, so dass die Con-

touren sämtlicher Gefässe noch haarscharf und das Gekröse fast durchweg noch durchsichtig ist. Makroskopisch lassen sich die meisten Capillaren ohne Mühe erkennen. Beim Abstecken der Darmschlinge bleibt keine Spur einer Membran am Objectglas kleben.

Am nächsten Morgen ist der Frosch noch immer reactions- und bewegungslos; das Mesenterium sulzig getrübt und von Leukocyten durchsetzt. Fast alle emigrierten Leukocyten amöboid verändert.

Versuch 4 vom 26. VIII. 1894.

Um 9 Uhr werden einem mittelstarken, 40 g. schweren, männlichen Frosche 3 mg. Hydrarg. salicylic. in den Rückensymphsack injicirt, um 10 Uhr noch 1 mg. Um 11 Uhr: Curareinjection. Um 12 Uhr: Aufspannung.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
12	42	Mesenterium mässig mit Capillaren versehen. Venen ad maximum erweitert. Arterien bedeutend enger. Arterienstrom rhythmisch. Venen — nicht beschleunigt. Capillarcirculation verschieden stark. In den Capillaren und kleinen Venen sind Spindelzellen wahrzunehmen. Die Anzahl der Leukocyten im Blute anscheinend geringer als sonst. Nirgendwo, weder in den Venen noch in den Capillaren, eine haftende weisse Zelle zu sehen, auch keine durchgetretene oder durchtretende.
1	42	Venenbett unverändert, Arterien — weiter, Strom unverändert. Alle im Venenrandströme ankommenden Leukocyten rollen vorüber, auch in den Capillaren haften sie äusserst schwer und werden auch nach längerem Haftenbleiben endlich durch den Strom verdrängt.
2	40	Arterien- und Venenlichtung unverändert. Strom langsamer, Blutsäule dunkel. In keiner einzigen, grossen Vene auch nicht einmal eine Andeutung einer Randschicht. In den kleinen Venen, welche durch Confluenz mehrerer Capillaren entstanden sind, und in den letzteren ist eine ganz geringe Zahl von Leukocyten wandständig geworden. An den in den Capillaren haftenden Leukocyten werden amöboide Bewegungen nicht beobachtet. Die Emigration hat noch nicht begonnen.
3	42	Status idem: Strom langsamer. Keine Randschichten in den grossen Venen; in den kleinen Venen haften die weissen Blutkörperchen noch immer in ganz geringer Zahl, ebenso in den Capillaren. An den äusseren Contouren der Gefässe keine einzige emigrirende Zelle zu sehen.
4	40	Alles unverändert, nur hat die Auswanderung aus einigen wenigen Capillaren begonnen, und in ihrer Nachbarschaft liegen ausgetretene weisse Zellen, welche der Structur nach unverändert, aber träge in ihren Bewegungen sind; einige sind vollkommen rund. Von 4–7 Uhr Abends wird das Präparat ohne Unterbrechung der Berieselung liegen gelassen.
7	54	Arterien und Venen etwas enger als um 7 Uhr. Strom stärker. Blutsäule dunkel: Capillarcirculation durchweg befriedigend. In den grossen Venen ist die Randstellung noch immer erst angedeutet, und ist die Zahl der in der Wand steckenden und emigrirenden weissen Blutkörperchen gering. In den kleinen Venen und Capillaren haben sich die wandständigen Leukocyten vermehrt, die Durchtritte sind jedoch noch immer unbedeutend. Von den im Gewebe befindlichen weissen Zellen sind viele theils scharf contourirt, theils tragen

JARTU ÜLIKOOLO
RAAMATUKOON

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
h 8 52		<p>sie nur kurze Fortsätze und sind anscheinend dunkler als gewöhnlich granuliert, andere wiederum sind stark amöboid und kriechen im Gewebe fort. Diapedesis äusserst gering. Die Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten zweifelsohne herabgesetzt. Mesenterium glänzend.</p> <p>Gefässlumen und Strom unverändert. In einer der im Gesichtsfelde verlaufenden Vene hat sich Randstellung entwickelt, und nimmt die Emigration aus diesem Gefässe zu. Auch an den übrigen Gefässen macht sich eine Zunahme der auf der Auswanderung begriffenen Zellen bemerkbar. Durchgetretene rothe Blutkörperchen sind nur vereinzelt anzutreffen. Die Contouren sämtlicher Gefässe, mit Ausnahme der in der Nähe des Darms verlaufenden Gefässarkaden, die leicht verschleiert sind, haarscharf. Das Gekröse glänzend und durchsichtig.</p>

Am nächsten Morgen hat sich der Frosch noch nicht erholt; das Mesenterium ist mit Leukocyten wie besät.

Dem Herzen des Frosches werden zwei Tropfen Blut entnommen: der eine Tropfen (a) wird mit einem Tropfen der benutzten Hydrargyrum-salicylat-Lösung (1:500) verdünnt, der zweite Tropfen (b) mit physiologischer NaCl-Lösung und beide Tropfen zu gleicher Zeit mikroskopiert.

Im Tropfen a beginnt bald das Hb der rothen Blutkörperchen von der Peripherie gegen das Centrum der Zellen hin fortschreitend allmähig zu schwinden, bis schliesslich nach einer Viertelstunde und noch kürzerer Zeit die meisten elliptischen rothen Scheiben sich in weisse scharf contourirte Zellen, in welchen der Kern deutlich hervortritt, umgewandelt haben. Andere rothe Blutkörperchen erscheinen weiss punktirt, durch Schwund des Hb in Form kleiner Punkte; wiederum andere Blutkörperchen werden durch tiefe von der Peripherie bis auf das Centrum heranreichende Einschnitte in mehrere Sektoren zerlegt.

Die weissen Blutkörperchen werden vollkommen rund und regungslos.

Im Tropfen b zeigt das Blut zu dieser Zeit noch ganz normale Verhältnisse.

Die beiden, soeben mitgetheilten Versuche würden genügen, um zu zeigen, dass der Emigrationsprocess durch Hydrargyrum salicylicum stark gehemmt wird. Da aber das benutzte Salz aus 59% Hydrargyrum und 41% Acid. salicylic. zusammengesetzt ist und im Körper sich in seine beiden Componenten, Hydrargyrum und Salicylsäure, spaltet, welche letztere an und für sich nach Prudden, Pockelharig, Disselhorst bei localer Application emigrationshemmend wirkt, so mag hier ein Versuch mit Hydrargyr. formamidatum mitgetheilt werden.

Versuch 5 vom 24. IX. 1894.

Um 12 Uhr Mittags erhält ein musculöser, starker, männlicher Frosch von 52,0 Gewicht, 5 mg. Hydrargyrum formamidatum (Lösung 1:100,0 Aq. destill.) in den Rückenlymphsack inji-

cirt. Um 4 Uhr Nachmittags: Curareinjection. Um 5 Uhr:
Aufspannung.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
5	54	Mesenterium reichlich durch Capillaren vascularisirt; Darmschlinge wenig geschwellt und mässig injicirt. Arterien stark geschlängelt und weit, Venen enger; in letzteren ist der Strom stark beschleunigt, seine Richtung kaum erst zu erkennen, in den Arterien, welche stark pulsiren, ist er bedeutend schwächer. In den Randzonen der Venen und Capillaren haften nur einige Leukocyten, welche vom vorbeifliessenden Strome in stetige Undulationen versetzt werden. Directe Durchtritte der weissen Blutkörperchen nirgendwo zu sehen. Die Anzahl der farblosen Blutkörperchen überhaupt gering.
6	54	Arterienlichtung enger, Venen — unverändert, auch keine Veränderung am Strome. Die wenigen, in den Capillaren haftenden Leukocyten, auscheinend dunkler als normal, sind rund und ohne amöboide Bewegung.
7	50	Arterien und Venen etwas enger, Strom langsamer. Keine Randstellung und keine Emigration. Die Leukocytenzahl im Blute noch immer gering; während einer Minute passiren in den eingestellten Capillaren 5—8 Leukocyten. Rothe Blutkörperchen sind nirgendwo fixirt zu sehen.
8	48	Alles unverändert, nur Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit.
9	48	Arterienlichtung weiter, Venen — wie zuvor. Arterienstrom langsamer; man erkennt deutlich die systolische Strombeschleunigung und die diastolische Verlangsamung; Venenstrom unverändert. Noch ist keine einzige weisse Zelle ausgetreten, und die Zahl der in den Venen und Capillaren haftenden Zellen hat nur minimal zugenommen.
10	50	Arterienbett weiter, Venen — unverändert; Stromgeschwindigkeit verringert, Blutsäule auffallend dunkel. In den Venen noch immer keine Randstellung zu sehen, und in den Capillaren haften die Leukocyten, wie zuvor, noch sehr schwer, weshalb auch die Zahl der haftenden nicht zugenommen hat. Am äusseren Contour der Venen emigriren einzelne weisse Zellen sehr langsam; die in die Gewebe emigrierten tragen kaum wahrnehmbare Fortsätze und sind in ihren Bewegungen sehr träge.
12	46	Arterien und Venen gleich weit, Strom langsamer, sonst sämtliche Verhältnisse dieselben.
1	44	Status idem. Strom langsamer. Die Emigration macht sehr geringe Fortschritte. Es sind viele Gesichtsfelder vorhanden, wo kein einziger emigrierter Leukocyt anzutreffen ist. Die Leukocyten im Blute noch immer so wenig, wie zuvor, die ausgewanderten völlig rund und anscheinend dunkler. Das Gekröse durchweg spiegelnd klar. Das ganze Präparat wird unter einer Glasglocke feucht aufbewahrt.

Fortsetzung des Versuches am 25. IX.

11	48	Der Frosch reagirt auf Reize, ist aber bewegungslos. In der Nähe einiger grosser Venen sind Ecchymosen wahrzunehmen, sonst ist das Gekröse noch fast durchweg klar und von nur wenigen Leukocyten durchsetzt. Die Emigration hat über Nacht wenig zugenommen. Arterien und Venen erweitert, Strom langsam und hin und wieder unregelmässig. Der Randstrom in den Venen ist bis auf wenige an der Wand adhärende weisse Blutkörperchen, von
----	----	--

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

Leukocyten frei. Die Leukocytenzahl im kreisenden Blute noch immer gering. Viele Capillaren in completer Stasis oder Stillstand; in der Umgebung dieser Capillaren liegen viele diapedesirte rothe Blutkörperchen oder Trümmer derselben, dagegen wenig Leukocyten.

12 46 In den meisten der stasirten Capillaren hat sich der Strom wieder hergestellt, und aus diesen Gefässen diapedesiren viele rote Blutkörperchen, sonst alle Verhältnisse dieselben.

1 46 Arterien- und Venenlichtung unverändert, Strom langsamer. In noch einigen Capillaren hat sich die Stasis gelöst und ist die Circulation befriedigend. Die Leukocyten scheinen jetzt leichter zu haften: die Emigration ist sehr gering. Die Contouren sämtlicher Gefässe haarscharf, nur sind mehrere Capillaren von ausgetretenen rothen Blutkörperchen umgeben, weshalb ihre Contouren undeutlich geworden sind. Mesenterium durchsichtig, mit Ausnahme derjenigen Stellen, wo sich Ecchymosen befinden. An den meisten der emigrirten weissen Blutkörperchen werden keine amöboiden Form- oder Ortsveränderungen wahrgenommen.

Betrachten wir die drei mitgetheilten Versuche näher, so constatiren wir zunächst, dass der Emigrationsprocess am ausgespannten Mesenterium von Fröschen, welche 3—4 mg. Hydrarg. salicylic., resp. 5 mg. Hydrarg. formamidat. ($= \frac{1}{100000}$ des Körpergewichtes) subcutan injicirt erhielten, 8—11½—20 Stunden lang stark gehemmt wird. Fragen wir uns, worauf die Emigrationshemmung zurückzuführen sei, so dürfen wir annehmen, dass die weissen Blutkörperchen unter dem Einfluss des im Blute circulirenden gelösten Quecksilbers in ihren Lebensfunctionen geschwächt und somit zum Durchtritt durch das Gefässrohr unfähig gemacht werden. Dies ergibt sich aus der sehr geringen Haftungsfähigkeit der Leukocyten an der Gefässwand auch zu einer Zeit, wo die Venen sich erweitern und der Strom sich verlangsamt, wo also die Bedingungen zugegen sind, unter welchen die weissen Blutzellen sonst in ausgiebigem Masse an der Gefässwand haften bleiben. In Folge ihrer schwachen Fixation werden die Leukocyten auch durch den langsam fliessenden Strom bald nach ihrem Haftenbleiben fortgerissen und weggeschwemmt; daher sehen wir auch im Versuch I und II die bereits schön ausgebildete, reichliche Randstellung verschwinden, und im Versuch III letztere überhaupt nicht zu Stande kommen. Für die Annahme einer Schwächung der Vitalität der weissen Zellen spricht ferner, dass an vielen der der Gefässwand adhärirenden Leukocyten keine amöboiden Veränderungen wahrgenommen werden konnten, und dass viele der emigrirten Zellen nur träge durch die Wand dringen und im Gewebe angelangt, bald regungslos liegen bleiben. Viele der Leukocyten zeigen auch ein dunkleres Aussehen als sonst. Wenn auch im Versuche I und II eine Alteration der

Herzthätigkeit eingetreten war, sich kundgebend in einer Abnahme der Pulsfrequenz und Verlangsamung des Stromes (im Versuch III sinkt der Puls erst in der 8. Versuchsstunde), so waren dennoch die Circulationsverhältnisse zu befriedigend, als dass sie als Ursache der Emigrationsbeschränkung angenommen werden könnten.

Nach dieser Auseinandersetzung dürfen wir das Quecksilber hinsichtlich seiner Einwirkung auf das Durchtreten farbloser Blutzellen durch das Gefässrohr als Analogon zum Chinin hinstellen, indem auch das Quecksilber die Lebenseigenschaften der Leukocyten schon innerhalb des Kreislaufes herabdrückt, wie das beim Chinin durch Binz, Scharrenbroich, G. Kerner u. A. festgestellt worden ist.

Ob auch das Hg noch direct die Gefässinnenwand beeinflusse, wie es von Disselhorst bei localer Application des Sublimats auf das entzündete Mesenterium angenommen wird, kann ich weder bejahen noch verneinen.

Im Versuch II und III war ferner die Leukocytenzahl im Blute eine sehr geringe, was einer Einwirkung des Hg auf die blutbildenden Apparate zugeschrieben und als ein zweites Moment für die quantitative Emigrationsbeschränkung angeführt werden dürfte. Diesem Befunde kann jedoch ein besonderer Werth nicht beigemessen werden, weil nicht ermittelt worden ist, wie sich die Zahl der Leukocyten bei den zu diesen Versuchen verwendeten Thieren vor der Quecksilber-Injection verhielt.

Hinsichtlich einer Bestimmung der Dosis, welche zur Erzielung einer hemmenden Wirkung des Hg auf die Auswanderung erforderlich ist, kann ich so viel aussagen, dass die von mir in dem angeführten Verhältniss zum Körpergewicht angewandten Dosen meist die Höhe der letalen Dosis erreichten. Nach ca. 24—30 Stunden (die Versuchszeit eingerechnet) und noch früher gingen die Thiere zu Grunde.

Vom Versuche III muss noch ein interessanter Befund hervorgehoben werden, der im Versuchsprotocoll um 12 h den 25. V. verzeichnet ist: „in den meisten der stasirten Capillaren stellte sich der Strom wieder her.“ Cohnheim (l. c. p. 43) unterscheidet streng zwischen einer Capillarstasis, bei welcher die einzelnen, leicht von einander zu unterscheidenden Blutkörperchen unbewegt daliegen und jeden Augenblick durch einen Impuls wieder in Bewegung gesetzt werden können, und jener Capillarstasis, wo im Gefäss völlige Ruhe herrscht, zugleich aber die Contouren der rothen Blutkörperchen verloren gegangen sind, der Farbstoff derselben diffundirt ist, und der ganze Inhalt der Capillare gleichmässig roth gefärbt erscheint. „Solch ein Stillstand, behauptet Cohnheim, kann niemals rückgängig werden.“ Dieser Behauptung Cohn-

heim's kann ich nicht beistimmen. In dem soeben mitgetheilten Versuche und in noch einem weiteren konnte ich mich in unzweifelhafter Weise überzeugen, dass auch die letzt-erwähnte Stasis, die ich zum Unterschied von der ersteren als „complete“ bezeichnen will, sich vollständig löste, und in den verstopften Capillaren sich nachher die Circulation wieder herstellte. Dies geschah folgendermassen: Aus den anastomosirenden Capillaren begann bald nach Wiederaufnahme der Berieselung (die Versuchsthiere waren in beiden Fällen unter einer Glasglocke im aufgespannten Zustande mehrere Stunden lang aufbewahrt worden) das Blut sich in die stasirten Capillaren hineinzudrängen, und allmählig setzte sich die in den letzteren befindliche rothgefärbte, homogene Masse in Bewegung, bis sie schliesslich in eine Vene gelangte und mit dem Strome fortgeschwemmt wurde. Aus den stasirten Capillaren erfolgte später eine sehr reichliche Diapedese, wie das schon von Saviotti und Schumacher beobachtet worden ist.

Die übrigen 6 positiv ausgefallenen Versuche wichen nicht wesentlich von den angeführten ab. Auch hier war die Emigration unter dem Einfluss des Quecksilbers 8—11 Stunden lang eine sehr beschränkte. Von den Nebenwirkungen des Metalls war auch in diesen 6 Versuchen eine Abnahme der Pulszahl zu verzeichnen (in einem Falle jedoch war die Differenz eine sehr geringe, 2—4 Schläge). Die Arterien und Venen erweiterten sich in 5 Fällen, in einem Falle verengten sich die Gefässe (hauptsächlich die Venen), nachdem sie vorher einige Zeit dilatirt gewesen waren.

Was die 8 negativen Versuche betrifft, so blieben hier die Leukocyten offenbar vom Quecksilber unbeeinflusst, und die Emigration ging in 6 Fällen eben so gut von Statten, wie bei nicht injicirten Fröschen. In 2 von diesen 8 Versuchen war allerdings eine Beeinträchtigung der Auswanderung festzustellen, jedoch war dieselbe augenscheinlich nur durch die eingetretenen, hochgradigen Circulationsstörungen verursacht worden. In 2 Fällen liess sich das Ausbleiben der Quecksilberwirkung durch die mangelhafte Resorption des injicirten Salzes erklären: Um dem Thier die angegebene Quecksilberdosis einzuverleiben, mussten ihm 1,5—2,5 cem. der Lösung (eine concentrirtere Lösung als eine $\frac{1}{5}\%$ -ige konnte wegen der Schwerlöslichkeit des Hg salicylic. nicht hergestellt werden), wenn auch in Zwischenpausen, injicirt werden, eine Flüssigkeitsmenge, die das Gefässsystem des Thieres kaum fassen kann. In diesen beiden Fällen schwappte die Injectionsflüssigkeit im Lymphsacke noch gegen Ende des Versuches. Möglicherweise war dieses auch in den übrigen negativen Versuchen der Fall, aber es blieb unbeachtet. Es mag ferner noch die Individualität der Thiere eine wichtige Rolle dabei spielen, worauf Binz und Schumacher mit Recht Gewicht legen.

Die Nebenwirkungen des Hydrargyrum, Herabsetzung der Herzaction und Dilatation der Gefässe, waren auch in diesen 8 Fällen mehr oder minder stark ausgesprochen.

Zum Schluss muss noch erwähnt werden, dass auch beim Quecksilber am entzündeten Mesenterium dreimal die mikrochemische Reaction mit H_2S oder $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ ausgeführt wurde, und dass auch hier, wie beim Blei und Kupfer, die Leukocyten keine Reaction gaben.

Bei der Einwirkung des $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ auf das entzündete Mesenterium des mit Hg injicirten Frosches bildeten sich weisse, „sternförmige“ Krystalle aus, deren Entstehung mit Sicherheit nicht eruirt werden konnte. Es machte den Eindruck, als wenn die Krystalle sich aus den Leukocyten durch Einwirkung des Reagens gebildet hätten.

Zusammenfassung.

Blicken wir nochmals auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit Schwermetallen zurück, so lassen sich hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber dem Emigrationsprocesse resp. den weissen Blutkörperchen folgende Unterschiede constatiren: Bei mit Eisen oder Blei behandelten Thieren vollzog sich die Auswanderung wie unter normalen Verhältnissen, auch wurden die vitalen Functionen der Leukocyten in keiner Weise durch diese Metalle afficirt. Durch das Quecksilber dagegen wurde das Anstreten der weissen Blutzellen in die Gewebe in mehreren Fällen hintangehalten, und zwar in Folge der Schwächung des Contractilitätsvermögens der Zellen und der Herabsetzung der den letzteren innewohnenden Eigenschaft, an der Gefässwand zu adhären. Da nun die Auswanderung in quantitativer Beziehung Hand in Hand geht mit einer dauernden Randstellung, so muss sie auch unbedingt in Fällen, wo in Folge der mangelhaften Haftungsfähigkeit der Leukocyten die Randstellung sich nur schwach entwickelt oder überhaupt nicht zu Stande kommt, beschränkt bleiben.

Ferner sahen wir, dass das Eisen sich, wie die mikrochemische Untersuchung mit der Perls'schen Berlinerblau- oder der Quincke'schen Schwefelammonium-Reaction ergeben hat, sowohl im Protoplasma als in den Kernen der grossen und kleinen, im Blute kreisenden Leukocyten ablagert, und dass trotzdem die Lebensenergie der letzteren nicht im mindesten geschwächt wird, was ihr reichlicher Austritt in die Gewebe zur Genüge beweist. Demnach dürfen wir behaupten, dass nicht nur nicht das im Blute circulirende gelöste, sondern nicht einmal das im Zellleibe in Form feiner

Punkte niedergeschlagene Eisen die amöboiden Form- und Ortsveränderungen der ungefärbten Blutkörperchen aufzuheben vermag.

Für das Blei und das Quecksilber dagegen hat der mikrochemische Nachweis, dass die weissen Blutkörperchen auch diese Metalle in sich aufnehmen, nicht erbracht werden können. Ueber das Kupfer lässt sich in dieser Hinsicht aus den oben angeführten Gründen (cf. p. 49) nichts Bestimmtes aussagen.

Als weiterer Unterschied mag noch angeführt werden, dass das Eisen in den angewandten Gaben auf die Herzthätigkeit der Versuchsthiere keine Wirkung ausübte, während beim Blei oder Quecksilber ein mehr oder minder ausgesprochenes Sinken der Pulsfrequenz fast immer zu constatiren war, und beim Kupfer trat sogar Herzstillstand bereits wenige Stunden nach Einverleibung minimaler Dosen, wie 1—2 mg., ein.

II. Versuche mit antipyretischen Mitteln.

a. Natriumsalicylat.

Bei der grossen Aehnlichkeit, welche in pharmakologisch-physiologischer Beziehung zwischen der Salicylsäure und dem Natronsalz derselben herrscht, war es naheliegend anzunehmen, dass auch das Natrium salicylicum eine ähnliche Wirkung auf den Emigrationsvorgang ausüben wird, wie die Säure selbst¹⁾, um so mehr, als ja schon Binz²⁾ bei seinen Versuchen eine leukocytenlähmende Eigenschaft des Salzes beobachtete. Ausserdem wird ja letzteres, nach dem genannten Autor, durch die CO_2 des Blutes und der Gewebssäfte in freie Salicylsäure und Na_2CO_3 gespalten.

Dem gegenüber habe ich aus 15 diesbezüglichen Versuchen das Ergebniss gewonnen, dass das Natr. salicylic. in Dosen von 3 mg. keinen Einfluss auf die Emigration ausübt, in Gaben von 3—8 mg. dagegen heftige, bis zur Stase führende Circulationsstörungen erzeugt und dadurch die Emigration hemmt, wobei aber die Leukocyten unbeeinflusst zu bleiben scheinen. Letztgenannte Dosen führen auch nach wenigen Stunden schon den Exitus letalis des Versuchsthieres herbei. Ich lasse hier einen Versuch folgen.

Versuch 6 vom 24. VI. 1894.

Schr starker, männlicher Frosch von 53,0 Gewicht wird um

1) cf. p. 16.

2) l. c. p. 17.

8 Uhr Morgens curarisirt, um 10 Uhr blutlos präparirt und aufgespannt.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
10	40	Mesenterium reichlich von Capillaren durchzogen, Arterien und Venen weit, Strom unregelmässig: bald reissend schnell, wobei die Arterien in sehr starke pulsatorische Locomotionen versetzt werden, bald langsam. Circulation in den Capillaren verschieden stark. In den langsam fliessenden Capillaren und in den kleineren Venen rollen an der Wand eine Unzahl Leukocyten vorüber, von welchen viele dauernd haften bleiben und nach einigen Minuten bereits zu emigriren beginnen. Mässige Randstellung in den grossen Venen, aber kein directer Durchtritt wahrzunehmen. In der Mitte des Gesichtsfeldes verläuft eine grosse Vene mit mehreren eingenüßten, ampullären Erweiterungen, in welchen der Strom langsamer und die Randstellung reichlicher ist, als in den an diese Erweiterungen sich anschliessenden Theilen des Gefässes.
11	54	Arterien und Venen enger, Strom regelmässig und beschleunigt. Randstellung reichlicher, sehr lebhafte Emigration. Einige Capillaren mit haftenden weissen und rothen Blutkörperchen so vollgepfropft, dass die Blutsäule sich kaum noch hindurchdrängt. Leukocyten überall lebhaft, nur verlieren einige ausserhalb der Gefässe unter beginnender Granulirung ihr Contractilitätsvermögen. Auf dem Mesenterium schwimmen recht viele emigrirte weisse Zellen. Darm-schlinge geschwellt und hyperämisch. Injection von 3 mg. Natr. salicylic. (Lösung 0,1 : 10,0 0,3 % -iger Kochsalzsolution) in den Rückentymphsack.
12	58	Arterien bedeutend enger, Venen wie zuvor, sonst dieselben Verhältnisse. Zunahme der Emigration. Leukocyten amöboid.
1	50	Status idem. Strom unregelmässig, die Emigration schreitet fort. Injection von 3 mg. Natr. salicylic.
3	50	Arterien enger, Venen wie um 12 h. Strom unregelmässig: bald ist die systolisch einflussende Welle beschleunigt, bald ist sie sehr langsam, wobei die Contouren der rothen Blutkörperchen deutlich hervortreten. In vielen Capillaren steht die Blutsäule still, in anderen bewegt sie sich sehr langsam. Wegen der langsamen Strömung haften die Leukocyten sowohl in Venen als Capillaren sehr schwer; die von früher her festsitzenden Zellen emigriren. Die Emigration hat nur unbedeutend zugenommen, dagegen hat aus den Capillaren eine reichliche Diapedese stattgefunden. Die ausgewanderten weissen Blutkörperchen amöboid verändert und beweglich, runde sind nur wenige zu sehen. Die Schwellung und Hyperämie der Darm-schlinge hat sich zurückgebildet, sie erscheint jetzt stark blass.
4	46	An der Lichtung der Arterien und Venen keine Veränderung. Die Blutsäule auffallend blass, fliesst sehr langsam dahin und verdrängt zum Theil die an der Wand adhären den Leukocyten. Am äusseren Contour der Venen sind nur vereinzelte Durchtritte zu bemerken. Noch mehr Capillaren in Stillstand. Die Emigration hat ganz minimal zugenommen, Diapedese vermehrt. Die emigrirten weissen Blutkörperchen schön amöboid, jedoch sind jetzt mehr runde anzutreffen als zuvor. Das Gekröse mit Ausnahme weniger, von Leukocyten durchsetzter und getrüübter Gebiete transparent: die Contouren der meisten Gefässe haarscharf; Darm-schlinge auffallend blass.
5		Puls nicht möglich zu zählen. In den grossen Gefässen schleicht die

Z. P.

Beobachtungsergebnisse.

h blasse Blutsäule ganz langsam dahin, steht still und fluthet sogar zurück. In fast allen Capillaren Stillstand oder Stasis.
 5% Exitus letalis. Binnen 10 Minuten wird in vielen Haargefässen und kleinen Venen die stasirte Blutsäule vollkommen weiss, das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen schwindet spurlos, und die Kerne treten deutlich hervor.

Beim Zusammenbringen eines dem Herzen des Thieres entnommenen Tropfens Blut mit einem Tropfen der angewandten Natriumsalicylatlösung erleiden die rothen Blutkörperchen auf dem Objectglase binnen 10–15 Minuten die mannigfachsten Form- und Gestaltveränderungen, wobei das Hämoglobin theilweise schwindet.

Nach dem Status von 11 Uhr müsste das mit zahlreichen Capillaren versehene Gekröse des starken Junifrosches um 5 Uhr bereits von Leukocyten durchsetzt und getrübt sein. Um diese Zeit finden wir es jedoch in den meisten Gesichtsfeldern transparent und die daselbst verlaufenden Gefässe nicht verschleiert. Berücksichtigt man die hier stattgehabten Circulationsstörungen, die schon 2 Stunden nach Einverleibung der Natriumsalicylat-Lösung auftreten und allmählig heftiger werden, so muss unbedingt die Beeinträchtigung der Emigration einzig und allein auf Kosten der geschwächten Herzthätigkeit und der Störung des Blutumlaufes gesetzt werden. Das in seiner Function alterirte Herz vermag in die noch dazu verengten Arterien ein nur geringes Quantum Blut hineinzupumpen, der unregelmässig und langsam fliessende Strom lässt die in den Randzonen ankommenden Leukocyten sich nicht festsetzen, verdrängt sogar die von früher her an der Gefässwand haftenden Zellen. Die Thatsache, dass im Gewebe hier und da runde weisse Blutzellen anzutreffen waren, kann nicht zum Beweise der emigrationshemmenden Wirkung des Mittels herangezogen werden, zumal man ja auch im „entzündeten“ Mesenterium durch kein pharmakologisches Agens beeinflusster Frösche oft mehr weniger kreisrunden weissen Zellen begegnet.

Während das injicirte Natrium salicylicum auf die ungefärbten Blutkörperchen nicht einwirkte, blieben die gefärbten von ihm nicht ganz unbeeinflusst; das Verschwinden des Hämoglobins aus den rothen Blutkörperchen in den Capillaren und kleinen Venen bald nach dem Tode des Thieres wiederholte sich in noch zwei Fällen in exquisiter Weise.

Was die übrigen 14 Versuche betrifft, so blieben die Leukocyten auch in diesen Fällen unbeeinflusst; Abschwächung der Herzthätigkeit und beträchtliche Circulationsstörungen, welche Beschränkung resp. Sistiren der Auswanderung zur

Folge hatten, traten bei Anwendung grösserer Gaben regelmässig ein.

Die Gefässe verhielten sich folgendermassen: In 2 Fällen waren die Arterien eng, die Venen mässig weit, in 1 — Arterien eng, Venen eng, in 1 — Arterien eng, Venen unbeeinflusst, in 2 — Arterien und Venen unbeeinflusst, in 4 — Arterien und Venen weit, in 4 Fällen endlich zeigten die Gefässe ein ganz unregelmässiges Verhalten. In allen den Fällen, wo sich die Arterien contrahirten, blieb die Darmschwellung aus oder bildete sich, falls eine solche sich schon vor der Injection entwickelt hatte, zurück, und wurde die vorgelagerte Darmschlinge auffallend blass, wie in dem mitgetheilten Falle.

Vergleiche ich meine Befunde bei subcutaner Injection des Natronsalzes der Salicylsäure mit denen Disselhorst's und Pekelharing's bei localer Application der Salicylsäure, so finde ich in den 2 von Disselhorst mitgetheilten Protocollen (l. c. p. 9 u. 10), was die Circulation anlangt, ähnliche Verhältnisse: In dem einen Falle bildete sich nach Verlauf von $2\frac{1}{2}$ Stunden permanenter Irrigation mit Salicylsäure in allen Gefässen Stase aus, in dem zweiten Falle nach Verlauf von 2 Stunden 10 Minuten. In beiden Fällen war der Strom vor der Irrigation sehr lebhaft. Pekelharing dagegen findet den Blutstrom im Allgemeinen beschleunigt.

Meine Angaben über die Gefässlichtung, die natürlich nur einen approximativen Werth beanspruchen können (die Schwankungen des Gefässbettes wurden nach Augenmass geschätzt), stimmen, wenn auch nur in 4 Fällen, mit den Angaben Disselhorst's überein, d. h. es fand sich Erweiterung der Arterien und Venen. „Eine absolute oder wenigstens im Verhältniss zu dem wechselnden Lumen der Arterien fortschreitende Verengerung der Venen“, wie Pekelharing es constatirt, konnte ich in keinem einzigen Falle finden. Die Abhandlungen Prudden's über Salicylsäure sind mir im Original nicht zugänglich gewesen, und die gedrängten Referate geben über das Verhalten der Circulation und der Gefässe keinen Aufschluss.

Genannte Autoren stimmen aber darin überein, dass die Leukocyten bei localer Application der Salicylsäure auf das entzündete Mesenterium ihre amöboiden Bewegungen einstellen und Strukturveränderungen erleiden, während das Natronsalz dieser Säure, subcutan injicirt, die Lebensvorgänge der weissen Blutkörperchen sowohl der innerhalb als auch der ausserhalb der Gefässe befindlichen in keiner Weise, wie wir sahen, schädigt. Offenbar lässt sich die zur Lähmung der Leukocyten nöthige Concentration dieses Mittels im Blute nicht herstellen, ohne dass schwere Intoxicationserscheinungen auftreten.

b. **Antipyrin.**

Die mit Antipyrin angestellten 11 Versuche wichen nicht wesentlich von einem normalen Auswanderungsversuche ab, und lasse ich hier daher nur einen Versuch folgen.

Versuch 7 vom 6. VII. 1894.

Mittelgrosse, männliche *Rana temporaria*, 43,0 Gewicht. $7\frac{1}{2}$ Uhr: Curareinjection. 9 Uhr: Aufspannung.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
9 65	Mesenterium reichlich mit Capillaren versehen. Arterien und Venen weit. Strom stark beschleunigt, seine Richtung schwer zu erkennen: Capillarstrom verschieden stark. Im Randstrom der Venen erscheinen nur wenige Leukocyten und dieselben rollen vorüber. In den Capillaren mit langsamer Strömung beginnen die weissen Blutkörperchen haften zu bleiben. Injection von 0,01 Antipyrin (Lösung 0,2 : 10,0 0,35% -iger Kochsalzsolution).
10 62	An der Gefässlichtung und am Strome keine Veränderung. An der Wand der grossen und mittelgrossen Venen adhaerirt nur hier und da ein Leukocyt, in vielen Capillaren und kleineren Venen mit langsamer Circulation dagegen haben sich weisse Blutkörperchen stark angehäuft, und emigriren sie unter lebhaften Formveränderungen.
11 60	Alles unverändert, nur hat die Auswanderung aus den Capillaren und kleineren Venen zugenommen. Leukocyten normal. Injection von 0,001 Antipyrin.
12 70	Status idem. In den grossen Venen noch immer keine Randstellung, an äusseren Contour dieser Gefässe sind emigrirende Leukocyten nur ganz vereinzelt zu sehen. Die Pupillen des Versuchstieres haben sich stark erweitert, und die Augenbulbi treten stark aus den Orbitis hervor. Injection von 0,006 Antipyrin.
2 72	Status idem, nur Zunahme der Emigration aus Capillaren und kleineren Venen mit langsamer Strömung. Innerhalb, wie ausserhalb der Gefässe sind die weissen Blutkörperchen amöboid verändert.
4 82	Arterien und Venen weiter und stärker gefüllt, Strom unverändert. Mässige Randstellung in den grossen Venen, und aus ihnen wandern die Leukocyten in geringer Anzahl. Aus den Capillaren und kleineren Venen hat die Emigration bedeutend zugenommen. Das Mesenterium an einigen Stellen wolkig getrübt. Der Frosch macht Bewegungen, bekommt daher 0,3 ccm. einer Curarelösung (1 : 10000).
5 76	Alle Verhältnisse dieselben. Die Emigration macht Fortschritte. Aus den grossen Venen ist eine Verstärkung der Auswanderung wahrzunehmen: Leukocyten sehr lebhaft.
6 68	Arterien- und Venenlichtung unverändert, Strom ein wenig langsamer. In den grossen Venen ist die Randstellung jetzt reichlicher. Viele Capillaren und kleine Venen durch ausgewanderte Leukocyten verschleiert. Die Contouren der grossen Venen noch fast überall haarscharf. Pupillen weit. Injection von 0,01 Antipyrin.
7 70	Status idem. Das Mesenterialgewebe mehr getrübt. Die emigrierten Leukocyten zeigen ausgiebige Form- und Ortsveränderungen. Pupillen weit.
8 64	Arterien- und Venenheft unverändert, Strom überall sehr befriedigend: reichliche Randstellung in den Venen. Die Auswanderung ist sehr ausgiebig. Bis 11 h wird die Berieselung unterbrochen.
11 60	Circulation lebhaft, nirgendwo eine stasirte Capillare zu sehen. Das

Gekröse stark getrübt, so dass die näheren Details nur noch mit grosser Mühe zu unterscheiden sind. Pupillen weit. Der Versuch wird abgebrochen.

In einem der Vena med. abdom. entnommenen Blutstropfen zeigen die Formelemente absolut normale Verhältnisse.

Das Durchtreten der weissen Blutkörperchen aus den Gefässen, namentlich aus den Capillaren und kleinen Venen, erfolgte also in ausgiebigem Masse, obgleich dem Versuchsthiere 32 mg. ($= \frac{1}{13.15}$ des Körpergewichtes) Antipyrin subcutan gebracht wurden. Aus den grossen Venen blieb allerdings die Emigration bis 6 h beschränkt, weil der Strom die zur Randbeistellung erforderliche Verlangsamung noch nicht erreicht hatte. Die Leukocyten, sowohl die ausgewanderten als auch die intravasculär befindlichen, verhielten sich im Laufe des ganzen Versuches vollkommen normal. Von Nebenwirkungen des Antipyrins war hier, wie in noch 3 weiteren Versuchen, eine Erweiterung der Pupillen in unzweifelhafter Weise zu constatiren. Nach Fr. Coopola¹⁾ tritt bei Fröschen nach Antipyrininjection eine Pupillenerweiterung constant auf.

Die übrigen 10 Versuche bieten nur wenige Besonderheiten dar. In einem Falle wurden einem 43 g. schweren Frosche 50 mg. Antipyrin in getheilten Gaben im Laufe des Versuches injicirt, ohne dass dadurch eine Beeinträchtigung der Emigration erzielt werden konnte. Eine Abschwächung der Herzthätigkeit liess sich in keinem Falle feststellen²⁾. Wie in dem mitgetheilten Falle, so war in noch 2 Fällen nach der Antipyrininjection zuweilen sogar ein Ansteigen der Pulsfrequenz zu constatiren. Die Gefässe zeigten nur geringe Schwankungen ihres Lumens; im Allgemeinen verharren sie während der ganzen Dauer des Versuches in einem und demselben Zustande. Eine Lähmung der Leukocyten wurde in keinem Falle beobachtet.

Am Mesenterium der mit Antipyrin behandelten Frösche finden sich demnach hinsichtlich des Emigrationsprocesses keine wesentlichen Unterschiede gegenüber normalen Fröschen.

c. Tolypyrin.

Dieser chemische Körper ist vor einiger Zeit von Dr. Thoms in Berlin durch Darstellung von Derivaten des Pyrazolkerns gewonnen und als Paratolypyrin oder kürzer nur als Tolypyrin bezeichnet worden. In therapeutischer Beziehung

1) Cit. nach Fr. v. zur Mühlen, Ueber zwei neue Arzneimittel, das Tolypyrin und Orthotolypyrin, Dissert. Jurjew, 1894, p. 25.

2) Siehe auch Fr. v. zur Mühlen.

ist das Tolypyrin nach den Untersuchungen von Paul Guttman¹⁾ und Fr. v. zur Mühlen (l. c.) dem Antipyrin gleichwerthig. Aus meinen mit diesem Stoffe ausgeführten 15 Versuchen theile ich hier ebenfalls nur einen einzigen mit.

Versuch 8 vom 19. VII. 1894.

Starker, männlicher Frosch, 50 g. schwer. 9 $\frac{1}{2}$ Uhr: Curare-injection. 10 $\frac{3}{4}$ Uhr: Präparation und Aufspannung.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
11 30	Mesenterium reichlich durch Capillaren vasa- larisirt. Arterien weiter als Venen, Stromesrichtung leicht zu unterscheiden. Mässige Randstellung in den Venen und spärliche Durchtritte. In sämtlichen Capillaren hatten sehr viele Leukocyten dauernd, und schon nach wenigen Minuten entwickelt sich eine lebhafte Emigration. Leukocyten überall schön amöboid. Injection von 0,01 Tolypyrin (Lösung 0,2:10,0 0,35%-iger Kochsalzsolu- tion).
12 42	Arterien- und Venenlichtung unverändert, Strom langsamer. Randstellung in den Venen reichlicher. Sehr lebhafte Auswanderung. In einer im Gesichtsfelde verlaufenden kleineren Arterie, in welcher der Strom langsamer als in den anderen arteriellen Gefässen fliesst, hat sich eine schöne Randstellung entwickelt; am äusseren Contour dieses Gefässes sieht man weisse Blutkörperchen in geringer Anzahl emig- rieren. Injection von 0,006 Tolypyrin.
1 42	Alles unverändert, nur Verstärkung der Randseichten und Zunahme der Emigration. Aus der erwähnten Arterie wandern die weissen Blutkörperchen jetzt in reichlicher Anzahl.
2 50	Arterien etwas enger, Venen etwas weiter; die Lichtung der Venen gleicht jetzt der der Arterien. Strom beschleunigter. Emigration überall in Gang, auch aus der erwähnten Arterie, in deren Umge- bung schon recht viele sich lebhaft bewegende Leukocyten ange- sammelt haben. Mesenterium klar.
4 50	Arterien und Venen um etwas weiter, Circulation langsamer; die systolische Beschleunigung und die diastolische Verlangsamung des arteriellen Stromes leicht zu erkennen. Die Auswanderung hat zugenommen, aber unbedeutend; nirgendwo runde Leukocyten zu sehen. Injection von 0,006 Tolypyrin.
5 48	Arterien- und Venenbett unverändert, Strom nicht merklich langsamer, Randstellung reichlicher. Die Emigration schreitet fort, auch aus der genannten Arterie. Fixation rother Blutkörperchen wird nicht beobachtet. Das Mesenterium an einigen Stellen leicht getrübt.
6 48	Alle Verhältnisse dieselben, nur Zunahme der Emigration. Die Con- toure einer grossen Venen und mehrerer Capillaren verschleiert.
7 44	Status idem. Strom langsamer.
8 32	Arterien und Venen weiter und stärker gefüllt, Strom langsamer. Die systolische Acceleration des arteriellen Stromes sehr deutlich.

¹⁾ Paul Guttman n. Berliner klin. Wochenschrift, 1893, vom 13. März.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
----	----	-------------------------

		ebenso die diastolische Verlangsamung, wobei die Contouren der rothen Blutkörperchen zu erkennen sind. Die langsam fließende Blutsäule füllt in den Venen den ganzen Gefäßquerschnitt aus und verdrängt zum Theil die haftenden weissen Blutkörperchen. Die Emigration hat wenig zugenommen. In den Capillaren, in welchen die Strömung auch sehr langsam ist, sind jetzt viele rothe Blutkörperchen fixirt, die aber nicht diapedesiren.
--	--	---

9	32	Status idem. Die Auswanderung hat fast keine Fortschritte gemacht. Leukocyten vollkommen normal
---	----	---

11	32	Gefässe weiter, Circulation langsamer. Die wandständigen weissen Blutzellen in den venösen Gefässen werden von der träge fließenden Blutsäule noch mehr verdrängt, so dass die Randstellung fast aufgehoben ist. Die Emigration hat gar nicht zugenommen. Das Mesenterium, an vielen Stellen getrübt, ist an einigen Stellen noch vollkommen durchsichtig. Der Darm geschwellt und hyperämisch. Der Versuch wird abgebrochen. Die Formelemente des untersuchten Blutstropfens normal.
----	----	---

Die Emigration verlief also von 11—8 h, während welcher Zeit dem Versuchsthiere 22 mg. Tolypyrin ($= \frac{1}{22.72}$ des Körpergewichtes) subcutan injicirt wurden, ohne irgend welche Störung. Erst um 8 h, als eine Abschwächung der Herzaction sich entwickelt und in Folge dessen der Strom sich bereits stark verlangsamt hatte, werden die an der Wand haftenden weissen Zellen fortgerissen, und die Auswanderung geräth in's Stocken. In dem angeführten Antipyrinversuche (cf. p. 62) sahen wir in den grossen Venen eine hochgradige Strombeschleunigung, durch welche die Entwicklung der Randstellung 9 Stunden lang hintangehalten wird, hier hingegen hebt die um 7 h eintretende starke Verlangsamung der Circulation die reichlich ausgebildete Randstellung auf. Aus diesem Grunde sind hier auch die beiden Versuche angeführt worden, um zu illustriren, wie sehr der Einfluss der Circulationsverhältnisse den Gang des Auswanderungsprocesses zu modifiziren vermag. — Von Nebenwirkungen des Tolypyrins war hier eine Abschwächung der Herzthätigkeit zu verzeichnen, während die Gefässe sehr wenig beeinflusst wurden. Die von 8—11 h andauernde Dilatation der Gefässe ist nicht einer Einwirkung dieses Mittels auf die Gefässe, sondern der Abschwächung der Herzaction zuzuschreiben,

Was die übrigen 14 Versuche anbetrifft, so konnte in keinem Falle, auch nicht bei Gaben bis 52 mg., eine Beeinträchtigung der vitalen Functionen der weissen Blutkörperchen beobachtet werden. In 3 Fällen wurde die Emigration stark gehemmt; hier war aber der Strom während der ganzen Versuchszeit anhaltend in allen Gefässen stark beschleunigt, was dem Haftenbleiben der Leukocyten grosse Hindernisse in den Weg legte. Eine dauernde Abschwächung der Herzaction trat erst nach grösseren Dosen ein, während bei kleineren Dosen

die Verminderung der Pulsfrequenz eine nur vorübergehende war. Die Gefässe zeigten kein constantes Verhalten. — Daraus geht mit Sicherheit hervor, dass auch dem Tolypyrin, keine emigrationshemmende Wirkung zukommt.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Von den drei von uns untersuchten antipyretischen Mitteln hat keines eine Beschränkung der Emigration durch Schwächung oder Lähmung der Lebereigenschaften der weissen Blutkörperchen bewirkt. Zwar sahen wir regelmässig beim Natriumsalicylat ein Sistiren der Auswanderung, jedoch war dasselbe nur auf die durch dieses Mittel verursachten, hochgradigen, bis zur Stase führenden Circulationsstörungen zurückzuführen, da die Leukoeyten selbst keine Abweichungen von der Norm zeigten. Ebenso wurde beim Tolypyrin in 3 Fällen eine zweifellose Hemmung der Auswanderung beobachtet, aber auch hier konnte der Umstand nicht von der Hand gewiesen werden, dass die Beeinträchtigung der Emigration, wie gesagt, einzig und allein durch die in sämtlichen Mesenterialgefässen anhaltende, starke Strombeschleunigung zu Stande kam. Diese Fälle lehren zugleich, dass bei der Prüfung pharmakologischer Stoffe bezüglich ihres Einflusses auf die Extravasation farbloser Blutkörperchen, die jeweilig herrschenden Verhältnisse des Blutstromes in den Gefässen des untersuchten Organes stets im Auge behalten werden müssen; versäumt man dies, so kann man leicht zu falschen Schlüssen verleitet werden.

Es muss noch auf die eminente Giftigkeit des Natron salicylicum bei Kaltblütern hingewiesen werden. Während Antipyrin und Tolypyrin in Gaben von 30—40, ja sogar bis 50 mg. den Versuchsthieren beigebracht werden konnten, ohne dass auffällige Intoxicationsercheinungen auftraten, durften vom Natron salicylicum nur Dosen bis 3 mg. injicirt werden, da nach Mengen von 3—6 mg. beträchtliche Schwächung der Herzfunction sich einstellte, und nach 8 mg. der Tod des Thieres unausbleibliche Folge war. Endlich sei noch erwähnt, dass subcutane Injectionen von Antipyrin bei Kaltblütern in einigen Fällen Mydriasis bewirkten.

III. Versuche mit Alkaloiden.

a. Atropin.

Wie oben erwähnt, soll nach Husemann (l. c.) das Atropin den Austritt der weissen Blutkörperchen in die Gewebe beschränken. Meine nach dieser Richtung hin mit dem

Alkaloid ausgeführten 10 Versuche, wovon einer hier zur Mittheilung gelangt, haben jedoch die Annahme Husemann's nicht bestätigt.

Versuch 9 vom 10. VI. 1894.

Ein mittelgrosser, männlicher Frosch erhält um 1 Uhr 0,5 mg. Atropin. sulfuric. in den Rückenlymphsack injicirt. Um 2 Uhr: Curareinjection. Um 3 Uhr: Präparation und Aufspannung.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
3	66	Mesenterium reichlich mit Capillaren durchsetzt. Die Arterien sind weiter als die Venen und pulsiren sehr lebhaft. Die Stärke des Stromes derartig, dass man seine Richtung in Arterien und Venen leicht unterscheiden kann. In den Capillaren strömt das Blut mit verschiedener grosser Geschwindigkeit. In sämtlichen Venen reichliche Randstellung von Leukocyten, von denen die meisten dauernd haften und bereits unter den lebhaften Eigenbewegungen emigrieren. Dieselben Verhältnisse in den Capillaren mit langsamer Strömung. Injection von 0,5 mg. Atropin. sulfuric. (Lösung 0,01 : 10,0 Aq. destill.) in den rechten Oberschenkel.
4	66	Arterien und Venen etwas weiter, Strom langsamer. Die systolische Beschleunigung des arteriellen Stromes deutlich wahrnehmbar. Die Emigration ist sehr lebhaft. In vielen Capillaren sind rothe Blutkörperchen fixirt. Die Leukocyten durchweg schön amöboid. Die Darmsehlinge ist jetzt mehr geschwellt und stärker injicirt, als früher.
5	66	Arterien und Venen nicht merklich weiter, Strom unverändert. Der Randstrom der Venen ist mit 2--3 aufeinanderfolgenden Reihen von Leukocyten angefüllt, und die Gefässinnenwand mit haftenden Leukocyten austapeziert. Die Auswanderung hat dermassen zugenommen, dass sich nur noch wenige Gesichtsfelder auffinden lassen, die von emigrierten weissen Blutzellen nicht durchsetzt wären. Das Mesenterium leicht getrübt. Beginn der Diapedese.
6	66	Im Ganzen der gleiche Befund, nur schreitet die Emigration immer fort, ebenso verstärkt sich die Diapedese. Die Leukocyten überall amöboid; Mesenterium mehr getrübt. Injection von 0,5 mg. Atropin. sulfuric. in den linken Oberschenkel.
8	50	Arterien und Venen bedeutend weiter, Strom langsamer: Zunahme der Emigration und Diapedese. Die Contouren fast aller Gefässe von ausgewanderten weissen Blutzellen dicht umlagert und verdeckt. Den Capillaren liegen, in kleineren und grösseren Gruppen vereinigt, diapedesirte rothe Blutkörperchen an. Das Mesenterialgewebe noch mehr getrübt. Das Mikroskopiren ist erschwert.
10	42	Strom langsamer. Das Mesenterium von einer mattgraulichen, klebrigen Schicht überzogen, die sich mittelst Pincette in kleineren und grösseren, zusammenhängenden Fetzen abheben lässt; solche Fetzen lassen sich auch vom Darm abziehen. Der Versuch wird abgebrochen und das ganze Präparat unter einer Glasglocke aufbewahrt. Am nächsten Morgen 9 h d. 11. VI. liegt der Frosch noch reactionslos da; um 11 h hört das Herz zu schlagen auf.

Die übrigen an Junisexemplaren ausgeführten Atropinversuche wichen in keinem wesentlichen Punkte von dem

mitgetheilten ab; überall war die Auswanderung eine sehr reichliche und die Leukocyten überaus lebhaft. Auf Grund der übereinstimmenden Resultate aller Atropinversuche erscheint die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass dem Atropin keine hemmende Wirkung auf den Emigrationsprocess am ausgespannten Froschmesenterium zugeschrieben werden kann. Im Gegentheil, meine Versuche machten auf mich durchaus den Eindruck, als ob dieses Alkaloid den Durchtritt der weissen Blutzellen durch die Wand der unter dem Einfluss dieses Mittels constant sich dilatirenden Gefässe befördere. Bezüglich der Frage der dem Atropin zukommenden lähmenden Wirkung auf die „letzten Endigungen des Herzvagus“¹⁾ und der dadurch resultirenden Vermehrung der Pulsfrequenz haben meine Versuche keinen genauen Aufschluss zu geben vermocht. Durch Gaben von 0,6–1,0 mg. Atropin schien das Herz nur wenig oder gar nicht beeinflusst zu werden, indem die Pulszahl um nur 2–4 Schläge in der Minute schwankte; durch Gaben von 1,0–2,0 mg. (grössere Dosen wurden nicht angewandt) sank die Pulsfrequenz regelmässig beträchtlich herab.

b. Strychnin.

Die tödtliche Dosis dieses Alkaloids beträgt nach Kobert (l. c. p. 664), bei subcutaner Injection, für Frösche 2,0 mg. pro Kg. Thier; bei curarisirten Thieren steigt die letale Dosis viel höher. Den Versuchsthieren konnten jedoch, ohne dass sie zu Grunde gingen, nur ganz minimale Gaben beigebracht werden. Letztere entfalteten absolut keine Wirkung auf den Emigrationsprocess. Möglicherweise hängt dieses damit zusammen, dass bei den angewandten kleinen Dosen die zur Lähmung der Leukocyten erforderliche Concentration des Strychnins im Blute nicht hergestellt war. Nach Scharrenbroich (l. c.) beeinflusst das Strychnin die weissen Blutzellen extra corpus erst bei einem Verhältniss von 1:500 Serum.

Folgender Versuch möge das Gesagte illustriren.

Versuch 10 vom 5. VI, 1894.

Ein grosser, musculöser, männlicher Frosch von 55,0 Gewicht wird um 10 Uhr curarisirt, um 11³/₄ Uhr präparirt und aufgespannt.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
12 60	h	Mesenterium mässig mit Capillaren versehen. Arterien und Venen mässig erweitert: Strom ziemlich stark. Capillarcirculation langsam. In sämtlichen grossen und kleinen Venen entwickelt sich binnen

¹⁾ Siehe R. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart, 1893 p. 608.

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

- wenigen Minuten Randstellung von Leukocyten, von denen viele dauernd haften bleiben und durchzutreten anfangen. Am äusseren Contour der Capillaren sind schon recht viele emigrirende weisse Blutzellen wahrzunehmen.
- Injection von 2,5 emg. Strychn. nitric. (Lösung 0,01 : 100,0 Aq. destill.) in den Rückenlymphsack.
- 1 56 Arterien- und Venenbett enger, Strom langsamer. Randstellung in den Venen reichlicher. Die Zahl der in den Capillaren dauernd haftenden ungefährteten Blutkörperchen hat sich vergrössert. Zunahme der Emigration. Die weissen Blutkörperchen sowohl innerhalb als ausserhalb der Gefässe sehr lebhaft. Injection von 2,5 emg. Strychn. nitric.
- 2 56 Arterien und Venen etwas weiter, Strom nicht merklich langsamer. Die Emigration schreitet fort.
- 3 54 Status idem.
- 5 54 Arterien und Venen bedeutend weiter, Strom hin und wieder unregelmässig. Die Randstellung in den Venen sehr reichlich, die Emigration hat stark zugenommen. Die emigrierten weissen Blutzellen führen die ausgiebigsten Form- und Ortsveränderungen aus. Aus einigen Capillaren sind rothe Blutkörperchen diapedesirt. Mesenterium an einigen Stellen getrübt. Injection von 4 emg. Strychn. nitric.
- 6 56 Alle Verhältnisse dieselben, nur Zunahme der Emigration und Diapedese. Viele Capillaren und die Contouren mehrerer grosser und kleiner Venen verschleiert. Mesenterium an vielen Stellen getrübt.
- 7 60 Arterien- und Venenlichtung ein wenig enger; Strom stärker. Die Auswanderung hat sehr stark zugenommen; Mesenterium bedeutend mehr getrübt. Das Mikroskopiren ist erschwert, und daher wird der Versuch abgebrochen.
- In einem der Vena med. abdom. des Thieres entnommenen Blutstropfen zeigen sowohl die rothen als auch die weissen Blutkörperchen normale Verhältnisse.

Die injicirte Dosis von 9 emg. Strychn. nitric., welche für das 55 g. schwere Versuchsthier beinahe die letale Dosis ausmacht, hat also die Auswanderung nicht im mindesten beschränkt. Auch in den übrigen 4 Strychninversuchen kam eine sehr reichliche Emigration zu Stande, und die Leukocyten blieben vom injicirten Strychnin absolut unbeeinflusst. Was das Verhalten des Herzens und der Gefässe bei den Strychninversuchen betrifft, so kann ich darüber nichts Sicheres aussagen.

c. *Berberinum sulfuricum*.

Wie oben erwähnt, wirkt dieses Mittel nach Baxter E. Buchanan, Curci und Jul. Köhler zerstörend auf die weissen und rothen Blutkörperchen. In jüngster Zeit ist eine kritische Studie unter dem Titel „Die Behandlung der Leukämie“ von Dr. H. Vehsemeyer¹⁾ in Berlin erschienen,

1) H. Vehsemeyer, Die Behandlung der Leukämie, Berlin, 1894.

in welcher über ein an schwerer Leukämie leidendes Kind berichtet wird. Das Verhältniss der weissen Zellen zu den rothen im Blute des kranken Kindes betrug 1:3. Unter Behandlung mit Tinet. Berberin. vulgar. und später Berberin. sulfur. gelang es Vohsemeyer, das bereits „moribunde“ Kind sich langsam bessern zu sehen: Die Zahl der Leukocyten verminderte sich, und nach 2 Monaten war das Blut normal. Dieser Vohsemeyer'sche Bericht veranlasste mich, das Berberin. sulfur. bezüglich seiner Wirkung auf den Emigrationsprocess resp. auf die Leukocyten des Frosches näher zu prüfen. Von den 2 mit diesem Alkaloid ausgeführten Versuchen sei hier einer angeführt.

Versuch II vom 27. X. 1894.

Einem 53 g. schweren, starken, männlichen Frosche werden 7 Uhr Abends den 26. X. 10 mg. Berberin. sulfur. (Lösung 0,1:10,0 Aq. destill.) in den Rückenlymphsack injicirt. 9 Uhr Morgens den 27. X. werden dem Thiere noch 3 mg. Berberin. sulfur. injicirt. 10 Uhr: Curareinjection. 11 Uhr: Präparation und Aufspannung.

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

- 11:56 Mesenterium sehr reichlich von Capillaren durchsetzt. Arterien- und Venenlichtung anfangs weit, werden 5 Minuten nach Beginn der Berieselung enger, um sich nach weiteren 5 Minuten wieder zu dilatiren. Strom stark beschleunigt, so dass seine Richtung in den grossen Gefässen eben erst zu unterscheiden ist. An der Wand der Venen adhäriren weisse Blutzellen, auf grössere Strecken von einander entfernt; am äusseren Contour dieser Gefässe sieht man schon vereinzelte Leukocyten emigriren. In den Haargefässen erscheinen weisse Blutzellen, von welchen einige dauernd haften bleiben.
- 12:44 Arterienbett unverändert, Venen schmaler; Arterienstrom langsamer. In einigen Venen hat die Geschwindigkeit des Stromes abgenommen, in den anderen ist sie unverändert geblieben. Die Randstellung in den venösen Gefässen mit schneller Circulation nur angedeutet, in den mit langsamer Strömung aber reichlich. Die Leukocyten treten jedoch auch aus den letzteren Gefässen in nur spärlicher Anzahl aus. In den langsam fliessenden Capillaren ist die Zahl der haftenden weissen Zellen bedeutend grösser geworden, ebenso die Zahl der emigrirenden. Sämmtliche Leukocyten amöboid.
- 1:48 Arterien- und Venenbett unverändert, Strom stärker. Im Randstrom der Venen kommen die weissen Zellen sehr zahlreich an, von welchen aber nur wenige der Wand definitiv adhäriren; die meisten rollen vorüber. Aus den Capillaren emigriren die weissen Blutkörperchen sehr schnell; die Zahl der ausgewanderten Zellen hat sich in den von diesen Gefässen begrenzten Gewebspartien stark vermehrt.
- 2:46 Status idem. Die Randstellung in den meisten Venen immer noch erst angedeutet.

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

- 4 40 Arterien und Venen weiter, Strom langsamer; die systolische Acceleration des arteriellen Stromes ist deutlich geworden. Reichliche Randstellung in allen Venen; die Emigration schreitet jedoch aus ihnen nur langsam fort, so dass die Gefässcontouren noch haarscharf sind. Aus den Capillaren dagegen hat die Auswanderung sehr stark zugenommen.
- 5 46 Gefässlichtung wie zuvor, Strom sehr schnell. Die Randstellung in den Venen weniger reichlich. Aus den Capillaren nimmt die Emigration stetig zu, und sind die Leukocyten sowohl intra- als extravasculär sehr lebhaft. Viele Capillaren durch Leukocytenhäuten verdeckt.
- 6 42 Gefässlichtung unverändert, Strom langsamer. Randstellung wiederum sehr reichlich; massenhafte Durchtritte aus Venen und Capillaren. Die äusseren Contouren der Venen sind mit auf der Auswanderung begriffenen Leukocyten dicht besetzt.
- 7 40 Arterien und Venen weiter, Strom noch langsamer. Rapide Zunahme der Emigration aus Venen und Capillaren. Die meisten der letzteren Gefässe verschleiert; die Contouren der grossen Venen sind theils verdeckt, theils noch haarscharf. Das Mesenterium an vielen Stellen von nur wenigen Leukocyten durchsetzt und daher noch ziemlich transparent, im Uebrigen mehr weniger getrübt. Leukocyten durchweg amöboid.

Die Untersuchung eines dem Herzen des Versuchstieres entnommenen Blutstropfens ergiebt keine Abweichungen von der Norm. Ein zweiter Blutstropfen wird mit der benutzten Lösung (0.1 : 10.0) vermischt und mikroskopirt. Der Kern der rothen Blutkörperchen nimmt allmählig eine gelbliche Verfärbung an und tritt dadurch deutlicher hervor, während an der rothen Blutscheibe selbst keine Veränderungen zu constatiren sind. Die weissen Blutkörperchen sind und bleiben intact.

Wie aus dem mitgetheilten Protocoll hervorgeht, blieben die Leukocyten nach der injicirten Dosis von 13 mg. Berberin, sul fur. ($= \frac{1}{1000}$ des Körpergewichtes) unbeeinflusst und trafen unter den lebhaftesten Formveränderungen durch die Gefässwand durch. Vergleichen wir das mitgetheilte Protocoll mit dem des Atropins und Strychnins, so fällt uns sofort der Unterschied der Emigration in quantitativer Beziehung zwischen dem Atropin- und Strychninversuch einerseits und dem Versuch mit Berberin, sulfur, andererseits auf. In dem Atropinversuche ist das Mesenterium schon 3 Stunden nach der Aufspannung durch ausgewanderte Leukocyten getrübt, und nach weiteren 2 Stunden ist das Mikroskopiren erschwert; im Strychninversuche wird dasselbe 7 Stunden nach der Aufspannung unmöglich. Hier aber ist das Mesenterium auch am Ende der 7. Versuchsstunde noch an vielen Stellen vollkommen durchsichtig, und sind die Contouren vieler Gefässe haarscharf. Die Erklärung für diese Differenz ist nicht schwer: Jene beiden Versuche sind an Juniexemplaren, der Berberinversuch an einem Octoberfrosche ausgeführt worden, welcher sich dem Emigrationsprocesse gegenüber ganz anders verhält (cf. p. 34), als die Juni- und Julithiere. Ausserdem will ich

hier auf die Circulationsverhältnisse in den Venen, wie wir sie beim Bleiversuche (cf. p. 47) gesehen und besprochen haben, noch einmal hinweisen.

Der zweite Berberinversuch war in allen Stücken dem angeführten ähnlich.

Durch Injectionen von Berberinum sulfuricum in die Lymphsäcke von Fröschen lässt sich also keine Einwirkung auf die Leukocyten des Blutes, resp. keine Beschränkung des Emigrationsprocesses am ausgespannten Mesenterium erzielen.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Aus den Versuchen mit Atropin, Strychnin und Berberin erhellt, dass keinem dieser Alkaloide eine leukocytenlähmende oder emigrationshemmende Wirkung zugeschrieben werden kann. Atropin schien sogar die Auswanderung zu beschleunigen, indem es die Gefässe dilatirt, wodurch möglicherweise eine Vermehrung der Durchlässigkeit der Gefässwände und eine Erweiterung der Stigmata oder Stomata, der Durchtrittswege der ungefärbten Blutzellen, in kürzerer Zeit und in verstärkter Masse als gewöhnlich zu Stande kommen, so dass die Leukocyten beim Verlassen der Blutbahn geringeren Widerstand als sonst finden. Eine Abnahme der Leukocytenzahl im Blute, wie solches von Horbaczewski¹⁾ nach Einverleibung von Atropin am Menschen festgestellt worden ist, konnte an Kaltblütern nicht eruiert werden. Es bleiben also die Leukocyten des Frosches vom Atropin unbeeinflusst, wie es Maurer (l. c.) bei den Leukocyten des Kaninchens, im Gegensatz zu denen des Menschen, beobachtet hat.

Beim Strychnin lässt sich, wie gesagt, der negative Ausfall der Versuche vielleicht darauf zurückführen, dass bei den von uns angewandten, geringen Gaben dieses Alkaloids diejenige Concentration, welche zur Entfaltung einer Wirkung des Strychnins auf die weissen Blutkörperchen nothwendig ist, im Blute der Versuchsthiere nicht hergestellt war.

Die Angaben von Curci (l. c.) und Köhler (l. c.), dass Berberin. sulfur.-Lösungen die Formelemente des Froschblutes zerstören, fanden durch meine Untersuchungen keine Bestätigung. Obgleich dieses Mittel in derselben Concentration (1:100,0 Aq. destill.), wie sie Curci bei seinen Experimenten benutzte, angewandt wurde, blieben trotzdem die weissen und rothen Blutkörperchen, sowohl bei subcutaner Injection als auch bei directem Contact des Mittels mit den letzte-

1) Sitzungsbericht der kaiserl. Academie d. Wissensch. in Wien, 1891, Abth. III, Heft 1--4; Wiener Monatshette f. Chemie, Bd. 12, 1892, Heft 6.

ren, vollkommen; unverschrt. Auch die von den genannten Autoren am ausgespannten Frostmesenterium beobachteten Circulationsstörungen, wie Thrombose und Stase, konnte ich nicht constatiren.

IV. Versuche mit Blutserum.

Die neuesten Errungenschaften, welche auf dem praktisch-medicinischen Gebiete mit dem Serum als Heilmittel gewonnen worden, sind von einer solchen Tragweite, dass es jetzt mehr als je geboten erscheint, das pharmakologische und physiologische Verhalten des Blutserum eingehender, als es bisher geschehen, zu prüfen. Für die Zwecke der vorliegenden Arbeit konnte allerdings nur die Einwirkung des Serum auf die Vitalität der zelligen Elemente des Blutes ins Auge gefasst werden. Als Versuchsobjekte dienten auch hier wiederum Frösche. Das zu injicirende Blutserum wurde verschiedenen Thierspecies (Hahn, Katze, Pferd) entnommen. Ich gehe sofort zur Mittheilung der thatsächlichen Ergebnisse über, welche ich mit dem Serum erzielt habe.

a. Versuch mit Vogelserum (Hahn).

Versuch 12 vom 22. IX. 1894.

Einer starken, männlichen *Rana temporaria* wird um 7 Uhr Abends den 21. IX. 1 cem. frischen Hahnserums in den Rückenlymphsack injicirt. Am 22. IX. 8 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens werden dem Frosehe, der munter und lebhaft unter der Glasglocke umherspringt, weitere 0,5 cem. Serum injicirt. Um 9 Uhr: Curareinjection. Um 10 Uhr: Vollkommen blutlose Präparation und Aufspannung.

Z.	P.	Beobachtungsergebnisse.
10	12	Mesenterium reichlich mit Capillaren versehen. Arterien und Venen mässig weit. Stromesrichtung leicht zu unterscheiden. In den engen, aber stark gefüllten Haargefässen fliesst der Strom mit verschieden starker Geschwindigkeit: in einigen reissend schnell, in anderen langsam; in letzteren hatten sehr viele Leukoeyten dauernd. Die weissen Blutkörperchen kommen mit dem Blutstrom in grosser Anzahl heran; in den Venen kommen sie in ganzen Haufen, welche dem Strome nicht zu folgen vermögen. Es bleiben daher viele an den Wänden der Gefässe haften und bilden dort sehr schöne Randschichten. Nach einigen Minuten beginnt aus den Venen und Capillaren eine lebhafte Emigration. Die Leukoeyten schön amöboid.
11	40	Status idem. Verstärkung der Randschichten und rapide Zunahme der Emigration.
12	40	Arterienlichtung unverändert, Venen enger; der arterielle Strom hat sich verlangsamt, am venösen Strome ist das nicht zu merken.

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

- Die Randstellung in den Venen ist eine reichlichere geworden; die Innenwände sind mit Leukocyten wie gepflastert. Die Anzahl der mit dem Blutstrome herantommenden weissen Zellen hat beträchtlich zugenommen. Letztere emigriren unter den ausgiebigsten Formveränderungen so schnell und so zahlreich, dass die ausgewanderten keine Zeit gewonnen sich vom Gefässe zu entfernen, und sich in 2-3 und noch mehr Längsreihen um die Gefässe angesammelt haben. Die meisten Capillaren sind mit Leukocyten vollgepfropft, so dass die Blutsäule sich nur langsam fortbewegt.
- 1 42 Alle Verhältnisse dieselben. Die Auswanderung nimmt stetig zu; das Mesenterialgewebe ist von zahlreichen weissen Blutzellen durchsetzt; mehrere derselben sind zerfallen.
- 2 40 Status idem. Das Mesenterium trübt sich. Nirgendwo diapedesirte rothe Blutkörperchen zu finden.
- 4 42 Arterienbett unverändert. Venen um etwas weiter; Strom ein wenig stärker. Die Emigration macht grosse Fortschritte und das Mesenterium trübt sich mehr. Die Leukocyten durchweg schön amöboid. Viele Gefässe verschleiert.
- 5 42 Status idem. Auffallend reichlich ist die Zahl der weissen Zellen im Blute.
- 6 40 Gefässlichtung unverändert, Strom langsamer. Die Contouren der rothen Blutkörperchen werden in den Venen deutlich. Emigration sehr ausgiebig. Das Gekrösegewebe noch mehr durch Leukocyten getrübt, und die Gefässe noch mehr verschleiert.
- 7 45 Gefässbett und Strom unverändert. Sämmtliche grossen Gefässe von ausgewanderten weissen Blutkörperchen dicht umlagert, und die Capillaren mit letzteren so bedeckt, dass nur die rothe Blutsäule durchscheinert. Das Mesenterium fast undurchsichtig; die DarmSchlinge mässig geschwellt und injicirt. Der Versuch wird abgebrochen.
- Dem Herzen des Versuchstieres wird ein Tropfen Blut entnommen, mit einem Tropfen Serum vermischt und mikroskopisch untersucht. Die Formelemente des Blutes sind und bleiben vollkommen intact. Die Leukocyten sind in dem Blutstropfen reichlicher vorhanden als in anderen nach Beendigung der Versuche den Thieren entnommenen Blutstropfen.
- Den 23. IX. wurde ein 2. Versuch mit Hahnserum ausgeführt; derselbe stimmte in allen Stücken mit dem mitgetheilten vollkommen überein.

b. Katzenserum.

Versuch 13 vom 1. X. 1894.

Eine starke, männliche *Rana temporaria* erhält 7 Uhr Abends den 30. IX. 1,5 cem. frischen Katzenserums in den Rückenlymphsack injicirt. 8 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens den 1. X. wird dem Frosche, der auffallend lebhaft ist, noch 0,5 cem. Katzenserum injicirt. 10 Uhr: Curarcinjection. 11 $\frac{1}{2}$ Uhr: Vollkommen blutlose Operation und Aufspannung.

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

- 11 $\frac{1}{2}$ 60 Mesenterium sehr reichlich von Capillaren durchsetzt. Venen eng, Arterien um das Doppelte weiter. In ersteren ist der Strom stark

- beschleunigt, in letzteren bedeutend langsamer. Capillareirculation im Allgemeinen so, dass man die einzelnen im Strome fliessenden Blutkörperchen leicht unterscheiden kann. Auffallend gross ist die Zahl der Leukocyten im Blute: zu grösseren und kleineren Gruppen vereinigt, erscheinen sie im Randstrom der grossen und kleinen Venen, rollen langsam der Innenwand entlang und setzen sich endlich fest. In wenigen Minuten ist die Innenwand der Venen stark gepflastert und die Randstellung ausgesprochen. Die Capillaren füllen sich nach und nach mit weissen Blutzellen an. Die Emigration beginnt an allen Gefässen. Sämmtliche weisse Blutkörperchen stark amöboid verändert; ihre Fortsätze sind lang und stark ramificirt.
- 12 55 Lichtung der Gefässe unverändert, Strom in Arterien langsamer. Während der diastolischen Verlangsamung der Welle werden zahlreiche weisse Blutkörperchen an die Wand geworfen und bleiben hier definitiv haften. Venenstrom nicht merklich langsamer; Randschichten stärker; demgemäss nimmt die Emigration enorm zu.
- 1 48 Arterieller Bett wie zuvor, venöses weiter. In den Venen hat die Stromgeschwindigkeit abgenommen, und die Randstellung ist in ihnen reichlicher geworden. Auch in einigen Arterien haben sich Randschichten entwickelt, und werden dieselben durch die langsam einfliessende Welle nicht gesprongt. Leukocyten ausserordentlich zahlreich und sehr energisch. Die Emigration hat sich sehr verstärkt. Diapedesis nur sehr gering.
- 2 52 Lichtung der Gefässe unverändert, Strom stärker: sonst dieselben Verhältnisse.
- 4 42 Arterien und Venen weiter, Strom langsamer. In den Arterien ist die systolische Acceleration des Stromes deutlich, aber wenig ausgeprägt; noch deutlicher ist die diastolische Verlangsamung der Blutwelle, wobei die Contouren der rothen Blutkörperchen sichtbar werden. An einigen Arterien sind directe Durchtritte von Leukocyten wahrzunehmen, und zwar erfolgen dieselben ziemlich schnell. Aus allen Venen und Capillaren emigrieren die weissen Blutkörperchen ausserordentlich rasch und sehr lebhaft. In der Wand einer grossen Vene stecken mehrere rothe Blutkörperchen, von welchen einige mit dem grössten Theil ihres Umfanges schon ausserhalb des Gefässes liegen. Drei Zellen haben ihren Durchtritt gänzlich vollendet. Das Mesenterialgewebe von zahllosen ausgewanderten weissen Blutzellen durchsetzt; an mehreren Stellen ist es hauchig getrübt.
- 5 56 Arterien und Venen enger, Strom stärker; sonst sind keine Veränderungen eingetreten.
- 6 58 Arterien noch enger, Venen wie zuvor, vielleicht etwas weiter, Strom sehr schnell. Die Emigration ist sehr ausgiebig. In der Nähe der Radix mesenterii sind die Gefässe mit einer dichten Leukocytenmasse bedeckt und fast unerkennbar. Dasselbe Verhältniss an den Gefässen, welche in weit der Ansatzlinie des Mesenteriums an den Darm verlaufen. Die die mittleren Partien des Gekröses einnehmenden Gefässe sind verhältnissmässig weniger durch Leukocyten verdeckt. Das Gekröse trübt sich immer mehr.
- 7 58 Arterien wieder weit, Venen unverändert, der Strom, wie vorher, beschleunigt. Die Emigration schreitet fort, und verdecken die in zahllosen Schaaren ausgewanderten weissen Blutkörperchen die Gefässe immer mehr

Das Gekrösegeewe fast durchweg getrübt. Die Darmschlinge sehr wenig geschwellt und nur mässig injicirt.

Die weissen Blutkörperchen finden sich auch in diesem Falle in einem dem Thiere entnommenen Blutstropfen reichlich vertreten, sonst zeigen die Formelemente keine Abweichungen von der Norm.

Ein 2. Blutstropfen wird in einem Schälchen mit einem Tropfen Katzenserum vermischt und rasch auf ein Objectgläschen gebracht. Die ovale, elliptische Scheibe der rothen Blutkörperchen nimmt allmählig die runde Form an, das Hb schwindet, und der Kern tritt deutlicher hervor. Nach 10 Minuten ist das Hb. völlig geschwunden, und man sieht grosse, runde, weisse Zellen von scharfem Contour mit dem länglich ovalen, charakteristischen Kern der rothen Blutzelle; an einigen Zellen ist der Contour fein gezähnt. Nach 12 Minuten runden sich die Kerne ab, und treten einige von ihnen an die Peripherie der Zelle. Die Zellecontouren werden immer undeutlicher. Nach 15 Minuten sind im ganzen Präparat nur noch die rund gewordenen, stark lichtbrechenden Kerne zu sehen, welche den kleinen, hellen, fein granulirten weissen Blutkörperchen täuschend ähnlich sind. An den Leukocyten liessen sich während dieser Beobachtungszeit keine deutlich amöboiden Formveränderungen constatiren.

Mit demselben Katzenserum wird am 3. X. ein weiterer Versuch ausgeführt, welcher genau dieselben Resultate, wie der mitgetheilte, ergab.

c. Pferdeserum.

Versuch 14 vom 7. X. 1894.

Ein mittelstarker, männlicher, 47 g. schwerer Frosch erhält um 7 Uhr Abends den 6. X. 2 ccm. frischen Pferdeserums in den Rückenlymphsack injicirt. 9 Uhr morgens den 7. X.: Curareinjection. Um 10 Uhr: Operation nicht vollkommen blutlos; Aufspannung.

Z. P.	Beobachtungsergebnisse.
10 44	Mesenterium sehr reichlich von Capillaren durchsetzt. Arterien und Venen weit, Strom langsam; in den Arterien ist derselbe deutlich rhythmisch. Im Verlauf von 5 Minuten bilden sich in den Venen starke Randschichten aus, und häufen sich die weissen Blutkörperchen in den Capillaren an: bald darauf beginnt überall eine sehr lebhafte Emigration. Die Leukocyten sind im Blute in grosser Zahl vertreten.
11 36	Gefässlichtung unverändert, Strom langsamer; die Contouren der rothen Blutkörperchen sind sowohl in den Arterien als auch in den Venen nicht schwer zu erkennen. Die Randschichten haben sich verstärkt, und die Capillaren sind mit haftenden weissen Blutkörperchen vollgestopft. In allen Gefässen kommen mit dem Blutstrom die Leukocyten sehr zahlreich an. Die Emigration hat stark zugenommen, und aus einigen Capillaren hat die Diapedese begonnen.
12 32	Gefässe weiter, Strom bedeutend langsamer. Die Auswanderung ist sehr reichlich. Viele Capillaren sind von dicht aneinander gedrängten Leukocytenhaufen umlagert, und die äusseren Contouren sämtlicher Venen mit zahllosen, lebhaft emigrirenden weissen Blutzellen besetzt.

Z. P. Beobachtungsergebnisse.

- 1 42 Einige Arterien und Venen sind enger, und hat sich in diesen der Strom beschleunigt, die anderen bieten dieselben Verhältnisse wie zuvor dar. Die Emigration schreitet überall fort, die Diapedese hat nur sehr wenig zugenommen.
- 2 34 Gefässlichtung unverändert, Strom überall langsamer. Die Blutsäule steht in 4-6 Capillaren still, oder bewegt sich nur sehr träge vorwärts; in den übrigen Haargefässen ist die Circulation befriedigend. Die Emigration nimmt immer mehr zu. Leukocyten durchweg amöboid.
- 4 34 Gefässbett weiter, Strom noch langsamer: die Contouren der rothen Blutkörperchen sind sowohl im Venen- als auch im Arterienstrom leicht zu erkennen, in den Arterien namentlich während des Ausfliessens der Blutwelle. Viele Stellen des Mesenterium und die daselbst verlaufenden Gefässe durch Leukocyten verdeckt.
- 5 40 Status idem, nur ist der Strom hin und wieder unregelmässig. In noch einigen Capillaren steht die Blutsäule still.
- 6 36 Gefässe sehr weit, Strom noch langsamer und unregelmässig: die Emigration schreitet jedoch fort. Capillaren und kleinere Venen werden immer undeutlicher, und die Trübung des Gekrüses nimmt immer mehr zu. Leukocyten stark amöboid verändert.
- 7 50 Gefässe enger, Strom regelmässig und stärker. Die Emigration hat enorm zugenommen. Das Gekröse mit Leukocyten besät, sulzig und stark getrübt. Die Darmschlinge nur mässig geschwellt und hyperämisch. Der Versuch wird abgebrochen.

Die mikroskopische Untersuchung des dem Herzen des Versuchstieres entnommenen Blutes zeigt vollkommen normale Verhältnisse. Auch in einem mit Pferdeserum vermengten Blutstropfen erleiden die Formelemente keine Structurveränderungen und verhalten sich ganz normal.

Am 8. X. wurde ein 2. Versuch mit Pferdeserum angestellt. Dem 57 g. schweren Versuchsthiere wurden ausser 2 cem. Serum noch 7 mg. Pe injicirt. Die Zahl der Leukocyten im Blute und die Emigration waren auch in diesem Falle überaus reichlich.

Die 6 Serumversuche zeichneten sich durch grosse Constanz der Ergebnisse aus. Einerseits war ausnahmslos die Emigration eine ausserordentlich ausgiebige, anderseits fanden sich regelmässig die weissen Blutzellen im Blute von vornherein schon in grosser Anzahl vertreten, und zeigten die Leukocyten überall, sowohl innerhalb als auch ausserhalb der Gefässe, die lebhaftesten Form- und Ortsveränderungen. Es erhellt hieraus, dass durch Injectionen der genannten Serumarten in die Lymphsäcke von Fröschen die Auswanderung der Leukocyten am gespannten Mesenterium gesteigert wird. Und zwar kommt diese Steigerung des Durchtretens der weissen Blutkörperchen durch die Gefässe dadurch zu Stande, dass die im Blute kreisenden Leukocyten nach der Serum injection an Zahl zunehmen; vielleicht aber noch dadurch, dass die Leukocyten durch das Serum gleichzeitig zu intensiverer Thätigkeit angeregt werden. Gestützt wird unsere Annahme noch durch den Umstand, dass die Versuche an September-

und Octoberexemplaren ausgeführt wurden, an welchen wie gesagt (cf. p. 34) die Emigration ceteris paribus viel später eintritt und in quantitativer Beziehung überhaupt weniger reichlich ausfällt, als an Sommerexemplaren. Eine weitere Begründung für unsere Annahme finden wir im Versuch 14 (cf. p. 76), wo die Auswanderung eine so reichliche war, trotzdem dass in Folge der herabgesetzten Herzaction den Emigrationsprocess hemmende Circulationsverhältnisse, wie beträchtliche Verlangsamung und Unregelmässigkeit des Stromes, sich ausgebildet hatten. — Daher wäre einem Jeden, der den Cohnheim'schen Auswanderungsversuch am ausgespannten Froschmesenterium in allen seinen höchst interessanten Phasen zu Gesicht bekommen will, zu rathen, dem Versuchsthier zuvor 1—2 cem. Blutserum in die Lymphsäcke zu injiciren.

Was weiterhin die globulicide Action des Blutserum auf die Blutkörperchen fremder Species betrifft, so habe ich constatiren können, dass das frische Katzenserum bei directem Contact mit den rothen Blutkörperchen des Frosches letztere bis auf den Kern binnen 15 Minuten vollständig auflöst. Eine Abtödtung der weissen Blutkörperchen des Frosches durch das Katzenserum, wie sie Buchner und Vogler an den Leukoeyten des Menschen durch directen Contact mit frischem Hundeserum beobachtet haben, konnte ich mit Sicherheit nicht wahrnehmen. Das Hahn- und Pferdeserum verhalten sich, beim Vermischen mit dem Froschblute, sowohl den weissen als auch den rothen Blutkörperchen gegenüber ganz indifferent.

C. R e s u m é.

1) Das in die Lymphsäcke von Fröschen injicirte Eisen wird, wie sich durch die Ferrocyankalium + Salzsäure-Reaction von Perls oder durch die Schwefelammonium-Reaction von Quincke mikrochemisch am „entzündeten“ Mesenterium nachweisen lässt, vom Protoplasma und von den Kernen der weissen Blutkörperchen aufgenommen.

2) Im Protoplasma der Leukocyten findet sich das Eisen zum grössten Theil in Form feiner Punkte eingelagert.

3) Durch das aufgenommene Eisen werden die Leukocyten in ihren Lebens Eigenschaften in keiner Weise beeinträchtigt.

4) Dem Eisen und Blei kommt keine leukocytenlähmende oder emigrationshemmende Eigenschaft zu.

5) Subcutane Injectionen geringer Dosen von Hydrargyrum salicylicum oder formamidatum setzen bei Kaltblütern in manchen Fällen die vitalen Functionen der weissen Blutkörperchen herab und bewirken dadurch eine Beeinträchtigung der Auswanderung, ohne dass dabei Circulationsstörungen in Betracht gezogen werden können.

6) Subcutane Injectionen von Natrium salicylicum vermögen nur durch hochgradige, bis zur Stase führende Störungen des Blutumlaufes die Emigration der farblosen Blutkörperchen aufzuheben, ohne letztere selbst zu beeinflussen.

7) Nach subcutanen Injectionen von Antipyrin, Toly-pyrin, Atropinum sulfuricum geht die Emigration eben so gut und eben so rasch von Statten, wie an nicht injicirten Fröschen. Atropinum sulfuricum scheint sogar die Auswanderung durch Erweiterung der Gefässe zu befördern.

8) Antipyrin bewirkt bei Kaltblütern in einigen Fällen eine Erweiterung der Pupille.

9) Subcutane Injectionen von frischem Blutserum (Hahn, Katze, Pferd) steigern das Austreten der weissen Blutkörperchen in die Gewebe.

10) Frisches Katzenserum löst binnen kurzer Zeit die rothen Blutkörperchen des Frosches extra corpus auf.

Thesen.

1. Frisches Blutserum bewirkt bei Kaltblütern eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen.
 2. Bei der Verordnung des Calomels für den inneren Gebrauch ist die Verabreichung grosser Dosen in längeren Zwischenräumen den häufigeren kleineren Gaben vorzuziehen.
 3. Die künstlichen Mineralwässer können in therapeutischer Beziehung den natürlichen gleichgestellt werden.
 4. Bei Zwillingsgeburten soll man nach Geburt des einen Kindes nicht lange auf die Einstellung des Kopfes des zweiten Kindes warten, sondern früh zur Wendung schreiten.
 5. Die Phthisis ist unter den Seeleuten keine seltene Krankheit.
 6. Bei acuter Gonitis traumatica leistet die Massage gute Dienste.
-

